

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006 年 6 月 29 日 (29.06.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/068058 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 295/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
 A61K 31/495 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
 A61P 1/04 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
 A61P 11/06 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
 A61P 17/06 (2006.01)

川島竹早町 1 番地エーザイ株式会社川島工園内 Gifu (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA, Yoshiki et al.);
〒1040061 東京都中央区銀座一丁目 10 番 6 号銀座
ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/023166

(22) 国際出願日:

2005 年 12 月 16 日 (16.12.2005)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-368315

2004 年 12 月 20 日 (20.12.2004) JP

特願 2005-151697 2005 年 5 月 25 日 (25.05.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (Eisai R & D Management Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小竹 真 (KOTAKE, Makoto) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 米田 直樹 (YONEDA, Naoki) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 長田 勝信 (OSADA, Katsunobu) [JP/JP]; 〒5016195 岐阜県各務原市

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CRYSTAL AND SALT OF 1-CYCLOPROPYLMETHYL-4-[2-(3,3,5,5)-TETRAMETHYLCYCLOHEXYL]PHENYL]PIPERAZINE

(54) 発明の名称: 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの塩および結晶

(57) Abstract: A crystal and salt of 1-cyclopropylmethyl-4-[2-(3,3,5,5)-tetramethylcyclohexyl]phenyl]piperazine have excellent cellular adhesion inhibiting potency and cellular infiltration inhibiting potency. Therefore, these crystal and salt are useful as a preventive or therapeutic agent for various inflammatory diseases and autoimmune diseases caused by leukocyte adhesion and infiltration, such as inflammatory bowel disease (especially ulcerative colitis or Crohn's disease), irritable bowel syndrome, rheumatic arthritis, psoriasis, multiple sclerosis, asthma and atopic dermatitis.

(57) 要約: 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの塩および結晶は、優れた細胞接着抑制作用および細胞浸潤抑制作用を有しており、炎症性腸疾患 (特に潰瘍性大腸炎もしくはクローン病)、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防剤として有用である。

WO 2006/068058 A1

明 細 書

1-シクロプロピルメチルー4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの塩および結晶

技術分野

[0001] 本発明は、細胞接着抑制剤または細胞浸潤抑制剤として有用な1-シクロプロピルメチルー4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの塩および結晶に関する。これらの化合物は、特に炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎またはクローン病)、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の疾患の治療または予防剤として有用である。

背景技術

[0002] 炎症反応においては、好中球やリンパ球等に代表される白血球の浸潤像が炎症部位に認められる。白血球の浸潤とは、好中球やリンパ球等の白血球が、サイトカイン、ケモカイン、リピッド及び補体等によって惹起され活性化することにより、IL-1やTNF α などのサイトカインにより活性化した血管内皮細胞とローリング(rolling)又はテターリング(tethering)と呼ばれる相互作用を行い、血管内皮細胞と接着(adhesion)した後、血管外及び周辺組織に遊走することである。

[0003] 以下に記すように、様々な炎症性疾患及び自己免疫疾患と白血球の接着または浸潤との関連性が報告されている。これらのことから細胞接着抑制または細胞浸潤抑制作用を有する化合物がそれらの治療または予防剤となりうることが期待できる。

(1)炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)の治療または予防剤(非特許文献1, 2, 3参照)

(2)リウマチ関節炎の治療または予防剤(非特許文献4参照)

(3)乾癬の治療または予防剤(非特許文献5参照)

(4)多発性硬化症の治療または予防剤(非特許文献6参照)

(5)喘息の治療または予防剤(非特許文献7参照)

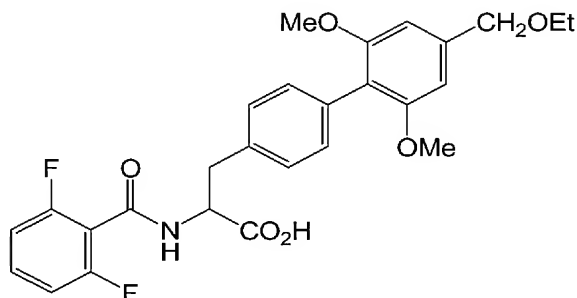
(6)アトピー性皮膚炎の治療または予防剤(非特許文献8参照)

(7)過敏性腸症候群の治療または予防剤(非特許文献9参照)

[0004] 従って、細胞接着または細胞浸潤を阻害する物質は、炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎またはクローン病)、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎など白血球の接着および浸潤に起因する種々の炎症性疾患及び自己免疫疾患に対する治療または予防剤として有用であることが期待される。

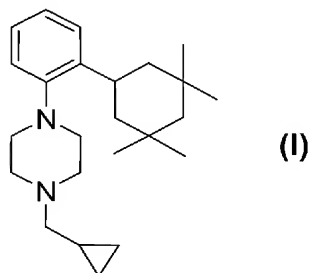
[0005] 一方、白血球と血管内皮細胞との接着抑制に基づく抗炎症作用を有する化合物または白血球の浸潤抑制に基づく抗炎症作用を有する化合物(以下、各々を細胞接着阻害剤および細胞浸潤阻害剤という。)としては、以下の化合物が知られている(特許文献1参照)。

[0006] [化1]



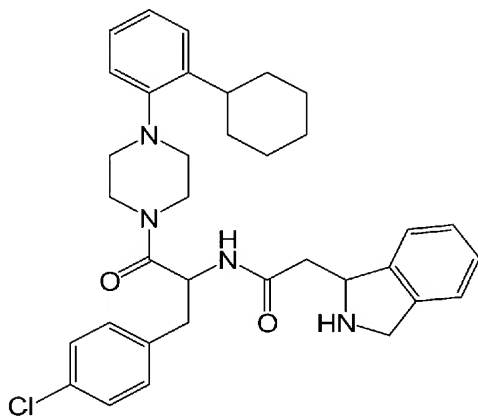
[0007] しかしながら、本発明に係る1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(化学式を以下の式(I)で表す)は、シクロヘキシル基が結合したベンゼン環のオルト位にピペラジンを有する部分化学構造を含むことを特徴としていることから、これら細胞接着阻害剤または細胞浸潤阻害剤とは化合構造が相違する。

[0008] [化2]



[0009] 本発明に係る化合物の化学構造的特徴である、シクロヘキシル基が結合したベンゼン環のオルト位にピペラジンを有する部分化学構造を含む化合物としては、例えば、以下の化合物が知られている(特許文献2参照)。

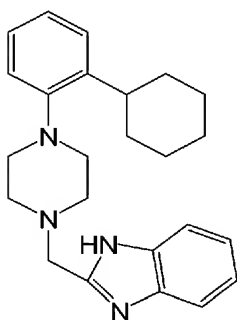
[0010] [化3]



[0011] しかしながら、当該出願には、当該化合物のメラノコルチンレセプターアゴニスト作用に基づく抗肥満剤および糖尿病治療剤としての用途が記載されているのみで、白血球の接着または浸潤抑制作用に基づく抗炎症剤としての用途については、何ら記載も示唆もない。

[0012] また、上記化合物以外に、例えば、以下の化合物が知られている(非特許文献10、化合物番号45参照)。

[0013] [化4]



[0014] 特許文献1: 国際公開第2002/018320号パンフレット

特許文献2: 国際公開第2002/059108号パンフレット

非特許文献1: Inflammatory Bowel Disease (N. Engl. J. Med., 347:417-429(2002))

非特許文献2:Natalizumab for active Crohn's disease(N. Engl. J. Med., 348:24-32(2003))

非特許文献3:潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法(日本アフエレシス学会雑誌18:117-131(1999))

非特許文献4:Rheumatoid arthritis (Int. J. Biochem. Cell Biol., 36:372-378(2004))

非特許文献5:Psoriasis (Lancet, 361:1197-1204(2003))

非特許文献6:New and emerging treatment options for multiple sclerosis(Lancet Neurology, 2:563-566(2003))

非特許文献7:The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma (J. Allergy Clin. Immunol., 111:450-463(2003))

非特許文献8:The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin (J. Invest. Dermatol., 121:951-962(2003))

非特許文献9:A role for inflammation in irritable bowel syndrome (Gut., 51:i41-i44 (2002))

非特許文献10:Discovery of 2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-benzimidazole (ABT-724), a dopaminergic agent with a novel mode of action for the potential treatment of erectile dysfunction (J. Med. Chem., 47: 3853-3864 (2004))

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0015] 本発明の課題は、炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎もしくはクローン病)、リウマチ関節炎、過敏性腸症候群、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防剤として有用な優れた細胞接着抑制作用および細胞浸潤抑制作用を有する新規化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0016] 本発明者らは、精力的に研究を重ねた結果、新規な化学構造を有する1-シクロプロピルメチルー4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの塩および結晶が優れた細胞接着抑制作用または細胞浸潤抑制作用を有し

、特に炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎もしくはクローン病)、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

[0017] すなわち、本発明は、以下の[1]～[18]を提供する。

[1] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの酸付加塩またはその水和物であって、当該酸がメタンスルホン酸、塩酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、臭化水素酸および硫酸からなる群から選ばれる、酸付加塩またはその水和物。

[2] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩またはその水和物。

[3] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩またはその水和物。

[4] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン エタンスルホン酸塩またはその水和物。

[5] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン ベンゼンスルホン酸塩またはその水和物。

[6] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン p-トルエンスルホン酸塩またはその水和物。

[7] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 臭化水素酸塩またはその水和物。

[8] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 硫酸塩またはその水和物。

[9] 粉末X線回折において、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 7.0° に回折ピークを有する、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩の結晶。

[10] 粉末X線回折において、さらに、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 18.3° に回折ピークを有する、[9]記載の結晶。

[11] 粉末X線回折において、さらに、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 13.1° および 15.4° に回折ピークを有する、[10]記載の結晶。

[12] ^{13}C 固体NMRスペクトルにおいて、化学シフト約4.3ppmおよび約149.3ppmにピークを有する、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩の結晶。

[13] ^{13}C 固体NMRスペクトルにおいて、さらに、化学シフト約121.5ppmおよび約143.8ppmにピークを有する、[12]記載の結晶。

[13-1] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンとメタンスルホン酸の比が約1:1である、[9]～[13]のいずれかに記載の結晶。

[13-2] 無水物結晶である、[9]～[13]および[13-1]のいずれかに記載の結晶。

[14] [1]～[13]、[13-1]および[13-2]のいずれかに記載の化合物の塩またはその水和物を含有する医薬。

[15] [1]～[13]、[13-1]および[13-2]のいずれかに記載の化合物の塩またはその水和物を含有する、細胞接着抑制または細胞浸潤抑制剤。

[15-1] [1]～[13]、[13-1]および[13-2]のいずれかに記載の化合物の塩またはその水和物を含有する、炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防剤。

[16] [1]～[13]、[13-1]および[13-2]のいずれかに記載の化合物の塩またはその水和物を含有する、炎症性腸疾患、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、過敏性腸症候群、喘息またはアトピー性皮膚炎の治療または予防剤。

[17] [1]～[13]、[13-1]および[13-2]のいずれかに記載の化合物の塩またはその水和物を含有する、炎症性腸疾患の治療または予防剤。

[18] [1]～[13]、[13-1]および[13-2]のいずれかに記載の化合物の塩またはその水和物を含有する、潰瘍性大腸炎またはクローン病の治療または予防剤。

発明の効果

[0018] 本発明の塩および結晶は、優れた細胞接着抑制作用または細胞浸潤抑制を有す

るので、炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防剤として、特に炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎またはクローン病)、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息またはアトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の疾患に有用である。

図面の簡単な説明

- [0019] [図1]実施例1-Gで得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩の結晶(α 晶)の粉末X線回折パターンを表す図である。
- [図2]実施例2で得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの結晶(A晶)の粉末X線回折パターンを表す図である。
- [図3]実施例3で得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの結晶(B晶)の粉末X線回折パターンを表す図である。
- [図4]実施例4で得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン ベンゼンスルホン酸塩の結晶の粉末X線回折パターンを表す図である。
- [図5]実施例5で得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン p-トルエンスルホン酸塩の結晶の粉末X線回折パターンを表す図である。
- [図6]実施例6で得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 臭化水素酸塩の結晶の粉末X線回折パターンを表す図である。
- [図7]実施例7で得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 硫酸塩の結晶(a晶)の粉末X線回折パターンを表す図である。
- [図8]実施例8で得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 硫酸塩の結晶(b晶)の粉末X線回折パターン

を表す図である。

[図9]実施例9で得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンのエタンスルホン酸塩の結晶の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図10]実施例11で得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの塩酸塩の結晶(II晶)の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図11]実施例12で得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの塩酸塩の結晶(I晶)の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図12]実施例13で得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンのメタンスルホン酸塩の結晶(β 晶)の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図13]実施例14で得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの塩酸塩の結晶(III晶)の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図14]実施例1-Gで得た1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンのメタンスルホン酸塩の結晶(α 晶)の ^{13}C 固体NMRスペクトルを表す図である。

発明を実施するための最良の形態

[0020] (本発明の塩)

本発明の塩は、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの酸付加塩であって、当該酸がメタンスルホン酸、塩酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、臭化水素酸および硫酸からなる群から選ばれる、酸付加塩である。その水和物も本発明の範囲に含まれる。これらの塩は、細胞接着・細胞浸潤抑制作用を有しており、炎症性腸疾患など疾患の治療・予防剤として有用である。

[0021] 本発明の塩は以下の方法で製造することができる。1-シクロプロピルメチル-4-

[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンと各酸とを適切な溶媒に溶解した後、塩を析出させる。析出した塩を通常の濾過操作で分離し、必要に応じて適切な溶媒(通常は析出に用いた溶媒と同一)で洗浄し、さらに乾燥する。塩を析出させるには、好ましくは、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンおよび各酸に溶媒を加え、加熱して溶解した後、溶液を冷却する。

[0022] 塩の製造に使用する1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンはどのような形態であってもよい。すなわち、水和物でも無水物でもよく、非晶質でも結晶質(複数の結晶多形からなるものを含む)でもよく、これらの混合物であってもよい。

[0023] 用いる溶媒として、メチルエチルケトン、アセトンのようなケトン類、メタノール、エタノールのようなアルコール類、酢酸エチル、酢酸メチルのようなエステル類、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドもしくは水、あるいはこれらの混合溶媒が典型的に挙げられるが、これらに限定されない。溶媒の使用量は、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンと各酸とが加熱により溶解する量を下限とし、塩の収量が著しく低下しない量を上限として適宜選択することができる。1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンと各酸とを溶解する温度は、溶媒に応じて適宜選択すればよい。また、最終的な冷却温度は、塩の収量と品質等から適宜選択することができるが、好ましくは室温〜0℃である。

[0024] また、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンと各酸とを溶解した溶液に貧溶媒(1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンと各酸との塩の溶解性が低い溶媒)を加えることによって、本発明の塩を析出させてもよい。

[0025] 濾過操作で分離した塩の乾燥は、大気下に放置することでも可能であるが、大量に製造する場合には効率的でなく、加熱によって乾燥することが好ましい。乾燥温度としては、製造量に応じて適宜選択することができる。乾燥時間は、残留溶媒が所定の

量を下回るまでの時間を製造量、乾燥装置、乾燥温度等に応じて適宜選択すればよい。また、乾燥は通風下でも減圧下でも行うことができるが、減圧下で行うことが好ましい。減圧度は、製造量、乾燥装置、乾燥温度等に応じて適宜選択すればよい。

[0026] (本発明の結晶)

本発明の結晶は、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンのメタンスルホン酸塩の単一結晶であり、粉末X線回折において回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 7.0° に回折ピークを有することを特徴とし、さらに、 18.3° に回折ピークを有することを特徴とし、さらに、 13.1° および 15.4° に回折ピークを有することを特徴とする。

[0027] 一般に、粉末X線回折における回折角度(2θ)は回折角度 $\pm 0.2^\circ$ の範囲内で誤差が生じ得ることから、上記の回折角度の値は $\pm 0.2^\circ$ 程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要がある。したがって、粉末X線回折におけるピークの回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、ピークの回折角度が $\pm 0.2^\circ$ 程度の誤差で一致する結晶も本発明に含まれる。

[0028] 本発明の結晶は、 ^{13}C 固体NMRスペクトルにおいて、化学シフト約4.3ppmおよび約149.3ppmにピークを有することを特徴とし、さらに、化学シフト約121.5ppmおよび約143.8ppmにピークを有することを特徴とする。

[0029] 本明細書において「化学シフト約4.3ppmおよび約149.3ppmにピークを有する」とは、「通常の測定条件、もしくは本明細書と実質的に同一の条件にて ^{13}C 固体NMRスペクトル測定を行い、化学シフト4.3ppmと実質的に同等なピークおよび化学シフト149.3ppmと実質的に同等なピークを有する」ことを意味する。

[0030] また、本明細書において「化学シフト約121.5ppmおよび約143.8ppmにピークを有する」とは、「通常の測定条件、もしくは本明細書と実質的に同一の条件にて ^{13}C 固体NMRスペクトル測定を行い、化学シフト121.5ppmと実質的に同等なピークおよび化学シフト143.8ppmと実質的に同等なピークを有する」ことを意味する。

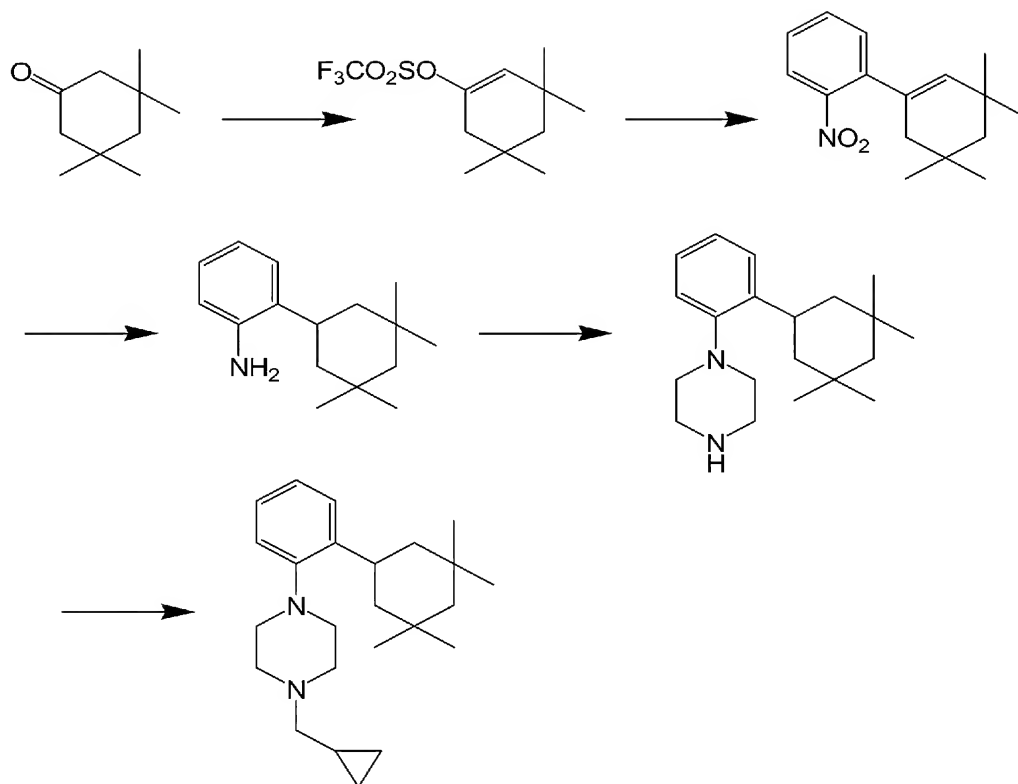
[0031] この結晶は、以下の方法で製造することができる。1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンおよびメタンスルホン酸に適切な溶媒(例えば、メチルエチルケトン)を加え加熱し、完全な溶液状態と

した後、溶液を徐冷してメタンスルホン酸塩を析出させる。この段階で、析出した塩結晶を濾取し、ついでその結晶を乾燥することで目的物を得ることもできるが、以下の操作を継続することもできる。すなわち、得られた懸濁液を減圧濃縮および減圧乾燥することにより、メタンスルホン酸塩を固体として得る。この固体に適切な溶媒（例えば、酢酸エチルーヘプタンの混合溶媒）を加え加熱し、固体を含むその懸濁溶液を徐冷して結晶を析出させる。析出した結晶を通常の濾過操作で分離し、必要に応じて適切な溶媒（例えば、酢酸エチルーヘプタンの混合溶媒）で洗浄し、さらに乾燥する。

[0032] 濾過操作で分離した結晶の乾燥は、大気下に放置することでも可能であるが、大量に製造する場合には効率的でなく、加熱によって乾燥することが好ましい。乾燥温度としては、製造量に応じて適宜選択することができる。乾燥時間は、残留溶媒が所定の量を下回るまでの時間を製造量、乾燥装置、乾燥温度等に応じて適宜選択すればよい。また、乾燥は通風下でも減圧下でも行うことができるが、減圧下で行うことが好ましい。減圧度は、製造量、乾燥装置、乾燥温度等に応じて適宜選択すればよい。

[0033] 本発明の塩および結晶を製造するのに使用する1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンは、例えば、以下の反応スキームにより合成できる。詳細な反応条件については、実施例1-A～実施例1-Fを参照のこと。

[0034] [化5]



[0035] 本発明の塩または結晶を医薬として使用する場合、通常、本発明の塩または結晶と適当な添加剤とを混和し、製剤化したものを使用する。ただし、本発明の塩および結晶を原体のまま医薬として使用することを否定するものではない。

[0036] 上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤等を挙げることができ、所望により、これらを適宜組み合わせて使用することもできる。

[0037] 賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。

[0038] 結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニル

ピロリドン、マクロゴール等を挙げることができる。

[0039] 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカ等を挙げることができる。

[0040] 崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム等を挙げることができる。

[0041] 着色剤としては、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、 β -カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキ等、医薬品に添加することが許可されているものを挙げることができる。

[0042] 矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等を挙げることができる。

[0043] 乳化剤または界面活性剤としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等を挙げることができる。

[0044] 溶解補助剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド等を挙げることができる。

[0045] 懸濁化剤としては、前記界面活性剤のほか、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子を挙げることができる。

[0046] 等張化剤としては、ブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール等を挙げることができる。

[0047] 緩衝剤としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液を挙げることができる。

[0048] 防腐剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルア

ルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等を挙げることができる。

[0049] 抗酸化剤としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等を挙げることができる。

[0050] 安定化剤としては、一般に医薬に使用されるものを挙げることができる。

[0051] 吸収促進剤としては、一般に医薬に使用されるものを挙げることができる。

[0052] また、製剤としては、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤のような経口剤；坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤のような外用剤または注射剤を挙げることができる。

[0053] 経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせることで製剤化する。なお、必要に応じてこれらの表面をコーティングしてもよい。

[0054] 外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせることで製剤化する。

[0055] 注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせることで製剤化する。

[0056] 本発明の塩および結晶を医薬として使用する場合、その使用量は症状や年齢により異なるが、通常、経口剤の場合には、0.15乃至5000mg（好ましくは0.5乃至1500mg）、外用剤の場合には、0.5乃至1500mg（好ましくは1.5乃至500mg）、注射剤の場合には、0.3乃至5000mg（好ましくは1乃至500mg）を1日に1回投与または2乃至6回に分けて使用する。なお、上記経口剤および注射剤については、実際に投与する値を、また、外用剤については、実際に生体に吸収される値を示している。

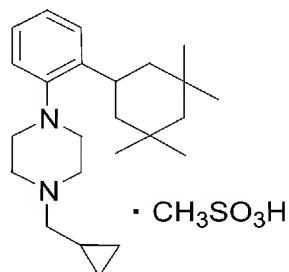
実施例

[0057] 以下の実施例において記載されるシリカゲルは、特記がない場合にはメルク社製のシリカゲル60または富士シリシア化学社製のBW300を示し、NHシリカゲルと記載されている場合は、プロピルアミンコーティングが施された富士シリシア化学社製のChromatorex-NHシリカゲルを示す。

[0058] (化合物の合成)

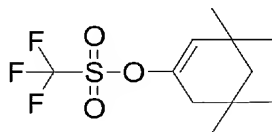
[実施例1] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩

[0059] [化6]



[0060] 実施例1-A:トリフルオロメタンスルホン酸 3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニルエステル

[0061] [化7]



[0062] 窒素雰囲気下で、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(100.0g, 648.3mmol)を無水テトラヒドロフラン(750mL)に溶解し、外温 -70°C 以下に冷却し攪拌した。同条件下、当該混合物中に、ビス(トリメチルシリル)アミドリチウム(1Mテトラヒドロフラン溶液、778mL, 778mmol)を30分間かけて滴下し、さらに同条件下で70分間攪拌した。次いで、その反応混合物に無水テトラヒドロフラン(1L)に溶解したN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(254.8g, 713mmol)を35分間かけて滴下した。当該混合物を同条件下20分間攪拌後、外温を室温まで徐々に上昇させながら、さらに15時間攪拌した。上記と同一スケールの反応を、同様の反応条件および手順でさらに2回行った。3回分の反応混合物を合わせ、下記の後処理を行った。

[0063] 合わせた反応混合物に酢酸エチル(1.5L)を加え、さらに攪拌下、濃塩酸(450mL)の冷水(5L)溶液を加えた。しばらく攪拌後、有機層を分取し、続いてその有機層

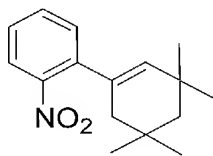
を飽和食塩水(1.5L)、飽和炭酸水素ナトリウム水(1.5L)、飽和食塩水(1.5L)で洗淨した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウム(1.5kg)で攪拌下に30分間乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製し、次いで減圧乾燥し、標題化合物520.94gを淡黄色油状物として得た。

[0064] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 1.05 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.35 (s, 2H), 2.09 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 5.51 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H).

[0065] 実施例1-B: 1-ニトロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼン

[0066] [化8]



[0067] トリフルオロメタンスルホン酸 3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニルエステル(160.0g, 558.8mmol)、2-ニトロフェニルボロン酸(97.9g, 586.8mmol)および1,2-ジメトキシエタン(920mL)の混合物に、室温攪拌下で、炭酸ナトリウム(118.5g, 1.12mol)および純水(230mL)を加えた。次いで当該混合物中に室温下(室温油浴中)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(29.1g, 25.1mmol)を加え、続いてフラスコ内を窒素ガスで置換した。この混合物を外温室温(室温油浴中)で4時間30分攪拌した。

[0068] 上記と同一の反応を、出発原料であるトリフルオロメタンスルホン酸 3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニルエステルの量を170.0g(593.7mmol)に変更し、その他の試薬も上記と同様の試薬当量に変更した上で、上記と同様の反応条件および手順でさらに2回反応を行った。3回分の反応混合物を合わせ、下記の後処理を行った。

[0069] 合わせた反応混合物に、酢酸エチル(1.5L)と水(4L)を加え、5分間攪拌した。そ

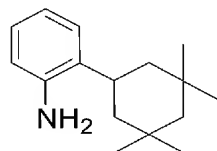
の混合物からセライトを用いて不溶物を濾去した。得られた濾液をしばらく攪拌した後、有機層を分取し、水層はさらに酢酸エチル(1L)で抽出した。それらを合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム(1kg)で攪拌下に20分間乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、次いで減圧乾燥し、標題化合物407. 30gを黄色固体として得た。

[0070] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 1.046 (s, 6H), 1.053 (s, 6H), 1.41 (s, 2H), 2.02 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 5.37 (t, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.33 (ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.6, 7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.0, 1.2\text{Hz}$, 1H).

[0071] 実施例1-C:2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン

[0072] [化9]



[0073] 1-ニトロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼン(130. 0g, 501. 3mmol)、10%パラジウムカーボン(13. 0g, 含水)およびエチルアルコール(1820mL)の混合物の入ったフラスコ内を水素ガスで置換し、常圧水素雰囲気下、室温にて78時間攪拌した。上記と同一スケールの反応を、同様の反応条件、手順でさらに2回行った。3回分の反応混合物を合わせ、下記の後処理を行った。

[0074] 合わせた反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(700mL)とヘキサン(200mL)で希釈し、無水硫酸ナトリウム(200g)で攪拌下に20分間乾燥した。乾燥剤をglass microfibre filterを用いて濾去し、濾液を減圧下に濃縮および乾燥することにより、標題化合物345. 76gを淡褐色油状物として得た。

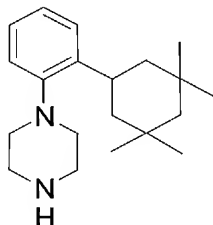
[0075] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 0.95 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.08-1.36 (m, 4H), 1.59-1.62 (m, 2H), 2.86 (tt, $J = 1.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.63 (brs, 2H), 6.70 (dd, $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.78 (ddd, $J = 7.6, 7.6$

, 1.2Hz, 1H), 7.02 (ddd, J= 7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.12 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H).

[0076] 実施例1-D: 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン

[0077] [化10]



[0078] 2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン(168. 0g, 726. 1mmol)と1, 2-ジクロロベンゼン(1200mL)の混合物に、ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩(155. 5g, 871. 3mmol)を加えた。その混合物を窒素雰囲気下、外温190℃で7時間攪拌した。反応途中、反応容器内に窒素気流を数回流し、発生した塩化水素ガスを除去した。上記と同一スケールの反応を、同様の反応条件および手順でさらに1回行った。2回分の反応混合物を合わせ、下記の後処理を行った。

[0079] 室温まで冷却し合わせた反応混合物を酢酸エチル(6L)と水(1L)で希釈した。その混合物を、炭酸カリウム(1. 3kg)と水(5L)の混合物中に攪拌下に加えた。しばらく攪拌し静置した後に、有機層を分取した。水層を再度酢酸エチル(2L)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(3L)で洗浄後、無水硫酸ナトリウム(3. 5kg)で乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、次いで減圧乾燥し、標題化合物241. 67gを淡桃色固体として得た。

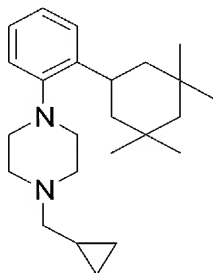
[0080] さらに、これとは別に、上記NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製において、不純物が混入した目的物として、126. 2gの油状物が得られた。その油状物にヘキサン(150mL)を加え、0℃で2時間攪拌した。生じた析出物を吸引下濾取し、次いで減圧乾燥し、標題化合物42. 74gを淡桃色固体として得た。合計、標題化合物284. 41gを淡桃色固体として得た。

[0081] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 0.93 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.17–1.35 (m, 4H), 1.42–1.46 (m, 2H), 2.84–2.87 (m, 4H), 3.02–3.04 (m, 4H), 3.60 (tt, J = 12.8, 2.8Hz, 1H), 7.06–7.18(m, 3H), 7.23 (dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H). NHの1Hは特定できなかった。

[0082] 実施例1-F: 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン

[0083] [化11]



[0084] 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (241. 67 g, 804. 3mmol)、酢酸 (46. 0mL, 804. 3mmol) およびテトラヒドロフラン (3300 mL) の混合物に、外温室温下に攪拌しながら、シクロプロパンカルバルデヒド (64. 8 g, 924. 9mmol) とテトラヒドロフラン (200mL) の混合溶液を加えた。10分間攪拌した後、その反応混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (238. 6g, 1126mmol) を8分間かけて少しずつ加えた。その混合物を外温室温下に3時間攪拌した。

[0085] 反応混合物をヘキサン (2L) と水 (1L) で希釈した。その混合物を、炭酸カリウム (667g) と水 (3. 5L) の混合物中に攪拌下に加えた。しばらく攪拌し静置した後有機層を分取し、その有機層を水 (2L) および飽和食塩水 (1. 5L) で連続的に洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウム (1. 5kg) で乾燥後、乾燥剤を濾去し、得られた濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、次いで減圧濃縮し油状物を得た。この油状物を酢酸エチル (1L) に再溶解し、glass microfibre filterを通して不溶物を濾去した。得られた濾液を減圧濃縮し、さらに、真空ポンプを用いて外温50℃で2時間減圧乾燥することにより、標題化合物280. 7gを結晶として得た。

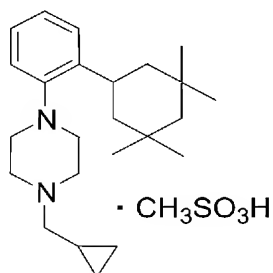
[0086] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 0.12–0.16 (m, 2H), 0.52–0.56 (m, 2H), 0.88–0.96(m, 1H), 0.92 (s, 6H), 1.12 (s,

6H), 1.13–1.34 (m, 4H), 1.41–1.47 (m, 2H), 2.32 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 2.40–2.98 (br, 4H), 2.94–2.96 (m, 4H), 3.58 (tt, $J = 12.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.05–7.18 (m, 3H), 7.22–7.24 (m, 1H).

[0087] 実施例1-G: 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩

[0088] [化12]



[0089] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(277.0g, 781.2mmol)とメチルエチルケトン(2493mL)の混合物を、外温81℃で加熱下撹拌した。ここに、メタンスルホン酸(76.58g, 796.8mmol)を3分間かけて滴下し、完全な溶液状態とした。外温81℃でさらに7分間加熱撹拌した後、外温を徐々に下げ、内温が37℃になるまで撹拌した。生成した析出物を含む反応懸濁液を、メチルエチルケトン(100mL)を用いて、別のフラスコに移し替えた。次いで、その懸濁液を外温21℃で1時間20分かけて減圧濃縮した。さらに、外温40℃で30分間減圧乾燥し、フラスコ内容物を乾固させ、標題化合物の粗生成物固体を得た。当該粗生成物固体に、酢酸エチル(1662mL)－ヘプタン(1108mL)の混合溶媒を加え、得られた懸濁液を、外温65℃で1時間撹拌した。次いでこの懸濁液を、外温を徐々に下げながらさらに撹拌し、外温が45℃となった後、さらに外温室温下14時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、析出した固体を濾取した。その固体を酢酸エチル(330mL)－ヘプタン(220mL)の混合溶媒で洗浄し、室温で4時間吸引し通気乾燥した。さらにこの結晶を、温風乾燥機を用いて70℃で6時間乾燥することにより、標題化合物335.9gを無色(白色)粉末結晶(α 晶)として得た。

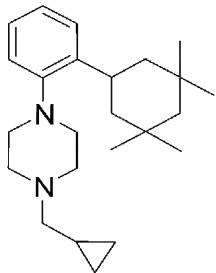
[0090] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 0.47–0.51 (m, 2H), 0.81–0.85 (m, 2H), 0.94 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.15–1.43 (m,

7H), 2.85 (s, 3H), 2.95–3.11 (m, 6H), 3.43 (tt, J = 12.6, 3.0Hz, 1H), 3.52–3.61 (m, 2H), 3.80 (br d, J = 11.2Hz, 2H), 7.13–7.26 (m, 4H), 11.11 (br s, 1H).

[0091] [実施例2] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン

[0092] [化13]



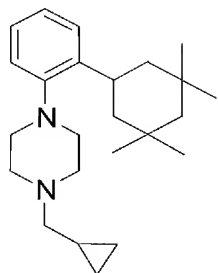
[0093] 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (200mg, 0.666mmol) のテトラヒドロフラン (4mL) 溶液に、シクロプロパンカルバルデヒド (70mg, 0.999mmol) を加えて室温で5分間攪拌した。その混合物にトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (282mg, 1.33mmol) を加え5分間攪拌した後、酢酸 (0.038mL, 0.666mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。

[0094] 反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、減圧濃縮後に油状物を得た。さらに、その油状物を室温下に真空ポンプで減圧乾燥することにより、標題化合物182mgを無色結晶 (A晶) として得た。

[0095] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)
 δ : 0.12–0.16 (m, 2H), 0.52–0.56 (m, 2H), 0.88–0.96 (m, 1H), 0.92 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.13–1.45 (m, 6H), 2.32 (d, J = 6.4Hz, 2H), 2.70 (brs, 4H), 2.95 (t, J = 4.4Hz, 4H), 3.60 (tt, J = 12.4, 2.8Hz, 1H), 7.04–7.08 (m, 1H), 7.11–7.14 (m, 2H), 7.20–7.22 (m, 1H).

[0096] [実施例3] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン

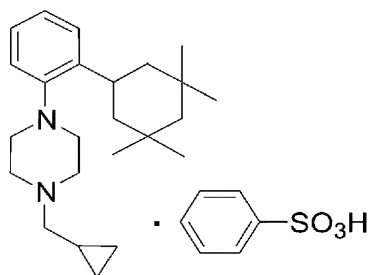
[0097] [化14]



[0098] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(5. 72g, 16. 1mmol)に、ヘプタン(50mL)を加え、完全に溶解させた後、当該混合物を外温40℃にて減圧度を調節しながら1時間かけて濃縮乾固させ、5. 72gの無色固体を得た。得られた無色固体のうち、1. 116g(3. 147mmol)をエチルアルコール(5mL)－純水(5mL)の混合溶媒に加えて、懸濁させた。懸濁液を5分間超音波処理し、固体を粉碎した。その後、室温下に1時間静置した。沈殿した析出物を濾取し、吸引下に1時間30分かけて窒素ガスで通気乾燥した。さらに、当該析出物を真空ポンプで室温下に4時間減圧乾燥し、次いで50℃で4時間温風乾燥し、標題化合物1. 10gを無色結晶(B晶)として得た。

[0099] [実施例4] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン ベンゼンスルホン酸塩

[0100] [化15]

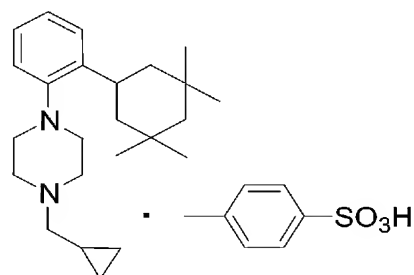


[0101] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(300mg, 0. 846mmol)に、メチルアルコール(2. 5mL)とベンゼンスルホン酸(136mg, 0. 863mmol)を加え、完全溶解した後に、減圧濃縮した。得られた残渣油状物に酢酸エチルを加え溶解させた後放置した。析出した結晶を含む懸濁液を減圧濃縮し乾固させた。そこに、ジエチルエーテルを加え、超音波処理

により固体を粉碎した。沈殿した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引下に通気乾燥した。さらに、それを真空ポンプにて室温下減圧乾燥し、標題化合物425 mgを無色結晶として得た。

[0102] [実施例5] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン p-トルエンスルホン酸塩

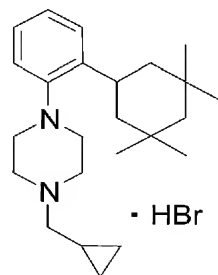
[0103] [化16]



[0104] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(304mg, 0. 857mmol)に、メチルアルコール(2. 5mL)とp-トルエンスルホン酸1水和物(166mg, 0. 874mmol)を加え、完全に溶解した後、その溶液を減圧濃縮した。得られた残渣油状物に酢酸エチルを加え、完全に溶解した後、室温下に1晩静置した。析出した結晶を含む懸濁液を、減圧濃縮し乾固させた。そこに、ジエチルエーテルを加え、超音波処理により固体を粉碎した。沈殿した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、吸引下に通気乾燥した。さらに、当該結晶を真空ポンプで室温下に減圧乾燥し、標題化合物447mgを無色結晶として得た。

[0105] [実施例6] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 臭化水素酸塩

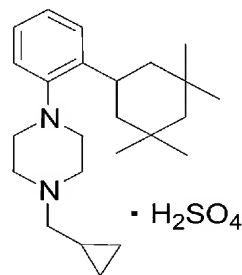
[0106] [化17]



[0107] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(306mg, 0.863mmol)に、メチルアルコール(3mL)と47%臭化水素酸(152mg, 0.880mmol)を加え、完全に溶解した。そこに、室温下で酢酸エチルを少しずつ加えて結晶を析出させた後、その懸濁液を減圧濃縮し乾固させた。そこに、ジエチルエーテル-酢酸エチルの混合溶媒を加え、超音波処理により固体を粉砕した。沈殿した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、吸引下に通気乾燥した。さらに、当該結晶を真空ポンプで室温下に減圧乾燥し、標題化合物375mgを無色結晶として得た。

[0108] [実施例7] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 硫酸塩

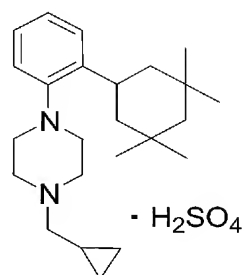
[0109] [化18]



[0110] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(300mg, 0.846mmol)に、エチルアルコール(2.5mL)、97%硫酸(85.5mg, 0.846mmol)および酢酸エチルを加え、完全に溶解させた後、減圧度を調節しながらゆっくりと濃縮乾固させた。そこに、ジエチルエーテルを加え、超音波処理により固体を粉砕した。沈殿した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、吸引下に通気乾燥した。さらに、当該結晶を真空ポンプで室温下に減圧乾燥し、標題化合物368mgを無色結晶(a晶)として得た。

[0111] [実施例8] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 硫酸塩

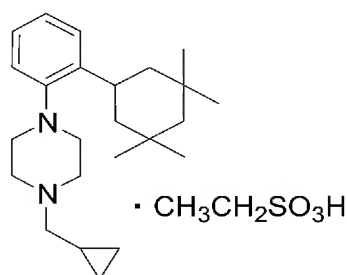
[0112] [化19]



[0113] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(310mg, 0.874mmol)に、エチルアルコール(2.5mL)、97%硫酸(44.2mg, 0.437mmol)および酢酸エチルを加え、完全に溶解させた後、減圧濃縮した。得られた残渣油状物に酢酸エチルを加え、再度溶解させた後放置した。析出した結晶を含む懸濁液を減圧濃縮し乾固させた。当該懸濁液中ヘジエチルエーテル-酢酸エチルの混合溶媒を加え、超音波処理により固体を粉碎した。沈殿した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、吸引下に通気乾燥した。さらに、当該結晶を真空ポンプで室温下に減圧乾燥し、標題化合物209mgを無色結晶(b晶)として得た。

[0114] [実施例9] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン エタンスルホン酸塩

[0115] [化20]

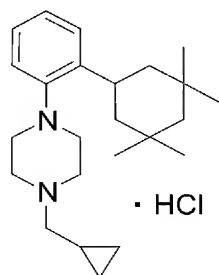


[0116] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(1.30g, 3.67mmol)に、エチルアルコール(1.3mL)とエタンスルホン酸(412mg, 3.74mmol)を加え、外温78℃にして攪拌下に加熱し、完全に溶解させた。当該混合物中にヘプタン(7mL)を40分間かけて少しずつ加え、さらにヘプタン(14mL)を35分間かけて少しずつ加え、外温を78℃にして20分間維持し

た。析出した結晶を含む懸濁液を、外温を35℃まで少しずつ下げながら3時間攪拌した。さらに、室温下に30分間攪拌し、次いで外温5℃で1時間攪拌した。析出した結晶を吸引濾取し、吸引下に20分間かけて窒素ガスで通気乾燥後した。さらに、真空ポンプで室温下に4時間減圧乾燥、50℃で4時間温風乾燥、60℃で10時間温風乾燥し、標題化合物1. 64gを無色結晶として得た。

[0117] [実施例10] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

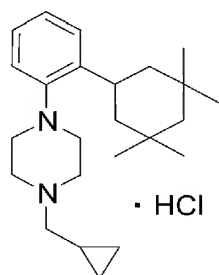
[0118] [化21]



[0119] 実施例2で得られた1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(147mg, 0. 415mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶解して、この混合物に窒素雰囲気下で4N塩化水素酢酸エチル溶液(0. 11mL, 0. 456mmol)を加えた。これを室温下15分間攪拌した後、その溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に酢酸エチル(13mL)を加え、外温100℃で1時間攪拌し、完全に溶解させた。その後、この溶液を室温まで空冷し、19時間45分攪拌した。析出した塩酸塩を濾取して、標題化合物134mgを無色結晶として得た。

[0120] [実施例11] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

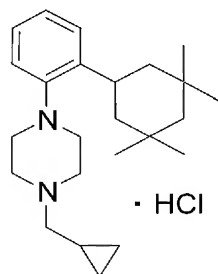
[0121] [化22]



[0122] 1-(シクロプロピルメチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩(99.5mg)に水2.5mLを加え、100℃に加温し溶解した。室温まで放冷後、結晶を濾取した。当該結晶をヘプタン(0.2mL)で洗浄し、60℃で14時間乾燥し、標記化合物66.38mgの結晶(II晶)を得た。

[0123] [実施例12] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

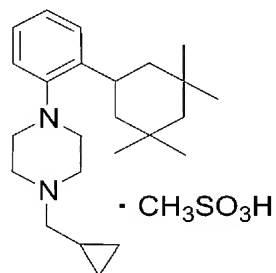
[0124] [化23]



[0125] 1-(シクロプロピルメチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩(100.6mg)にトルエン4.5mLを加え、110℃に加温し溶解した。室温まで放冷後、結晶を濾取、冷やしたトルエン(0.2mL)で洗浄した。当該結晶を60℃で13時間乾燥し、標記化合物90.66mgの結晶(I晶)を得た。

[0126] [実施例13] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩

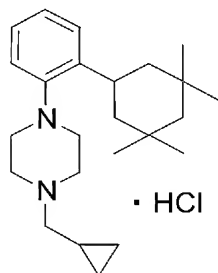
[0127] [化24]



[0128] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩(99.93mg)を水10mLに溶解後、凍結乾燥処理することにより、標記化合物の結晶(β晶)を得た。

[0129] [実施例14] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

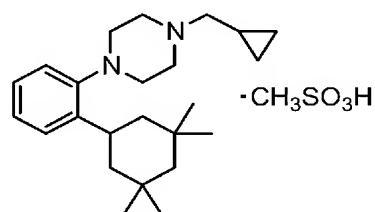
[0130] [化25]



[0131] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩 (99.78mg) を水40mLに溶解後、凍結乾燥処理することにより、標記化合物の結晶(III晶)を得た。

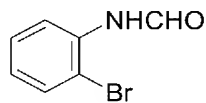
[0132] [実施例15] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩

[0133] [化26]



[0134] 実施例15-A: N-(2-ブロモフェニル)ホルムアミド

[0135] [化27]



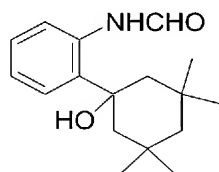
[0136] 窒素雰囲気下、無水酢酸(74.2g, 727mmol)にギ酸(32.9mL, 872mmol)を室温攪拌下に加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、テトラヒドロフラン(50mL)を加えた。この溶液に、2-ブロモアニリン(50.0g, 291mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液を室温下に加え、同温度で1時間攪拌した後、濃縮した。得

られた粗結晶にエタノール(200mL)を加え60℃に加熱攪拌した。結晶が溶解した後、この混合液を室温に冷却し、次いで水(400mL)を加え、さらに3時間攪拌した。析出した結晶を濾取して乾燥し、標題化合物48. 8gを白色結晶として得た。

[0137] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.01 (1H, m), 7.22–37 (1.7H, m), 7.50–7.60 (0.6H, m), 7.60 (0.3H, d, J = 8 Hz, NH), 7.64 (0.7H, brs, NH), 8.39 (0.7H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 8.49 (0.7H, s), 8.70 (0.3H, d, J = 11 Hz).

[0138] 実施例15-B: N-[2-(1-ヒドロキシ-3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ホルムアミド

[0139] [化28]



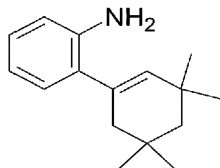
[0140] 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(含量60%, 360mg, 9.00mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に室温攪拌下で、N-(2-ブロモフェニル)ホルムアミド(1.50g, 7.50mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴下し、同温度で30分攪拌した。反応液を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム(2.67M-ヘキサン溶液、3.37mL, 9.00mmol)を滴下し、同温で30分攪拌した。さらに反応液中へ、同温度で3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサノン(771mg, 5.00mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を滴下し、同温度で1時間攪拌後、室温に昇温し1時間攪拌した。反応液に水(10mL)を加えて、その後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、5%食塩水で洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し濃縮した。得られた粗結晶にエタノール(7.7mL)を加え60℃に加熱攪拌し、結晶が溶解後、室温に冷却した。結晶の析出を確認後、この混合溶液中へ水(6mL)を加え、さらに2時間攪拌した。結晶を濾取して乾燥し、標題化合物974mgを黄色結晶として得た。

[0141] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (6H, s), 1.17 (1H, m), 1.26 (1H, s), 1.32 (6H, s), 1.50 (1H, m), 1.60 (2H, m), 2.00 (2H, m), 7.00–7.33 (3.4H, m), 8.30 (0.6H, d, J = 8 Hz), 8.44 (0.6H, s), 8.63 (0.4H, d, J = 12 Hz), 9.72 (0.4H, brd, J = 9 Hz, NH),

10.10 (0.6H, brs, NH).

[0142] 実施例15-C: 2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニルアミン

[0143] [化29]

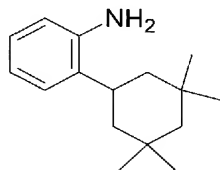


[0144] N-[2-(1-ヒドロキシ-3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)-フェニル]ホルムアミド(4.00g, 14.5mmol)のトルエン(40mL)溶液に、室温でピリジニウムパラトルエンスルホネート(365mg, 1.45mmol)を加え、110℃で1時間攪拌した。反応液を50℃に冷却し、メタノール(40mL)と5規定水酸化ナトリウム水溶液(14.5mL)を加え、80℃で14時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水層を除去した。有機層を水洗後、5%食塩水で洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し濃縮し、標題化合物3.33gを褐色油状物として得た。

[0145] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (6H, s), 1.09 (6H, s), 1.42 (2H, s), 2.01 (2H, s), 3.74 (2H, brs, NH_2), 5.51 (1H, s), 6.68 (1H, dd, $J = 1 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}$), 6.73 (1H, dt, $J = 1 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J = 1 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}$), 7.03 (1H, dt, $J = 1 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}$).

[0146] 実施例15-D: 2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン

[0147] [化30]



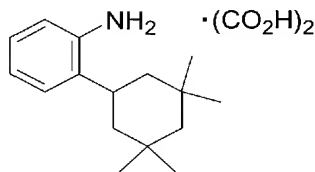
[0148] 100mLオートクレーブにおいて、2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニルアミン(4.00g, 17.4mmol)のエタノール(40mL)溶液に10%パラジウムカーボン(含水量50%, 1.2g)を加え、室温攪拌下で5kgf/cm²の水素圧を5.5時間かけた。その後10kgf/cm²の水素圧を室温攪拌下3時間かけた後、水素の導入を止め、反応液を15時間室温で攪拌した。再び10kgf/cm²の水素圧

を室温攪拌下9.5時間かけた後、水素の導入を止め、反応液を13時間室温で攪拌した。再び10kgf/cm²の水素圧を7.5時間かけ、反応液を室温攪拌した。圧力を常圧に戻し、反応液をセライト濾過後、濃縮し、標題化合物3.90gを褐色油状物として得た。

[0149] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.95 (6H, s), 1.13 (6H, s), 1.14–1.38 (4H, m), 1.60 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.62 (2H, brs, NH₂), 6.68 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 6.78 (1H, dt, J = 1 Hz, 8 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 7.12 (1H, dt, J = 1 Hz, 8 Hz).

[0150] 実施例15-E: 2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン シュウ酸塩

[0151] [化31]

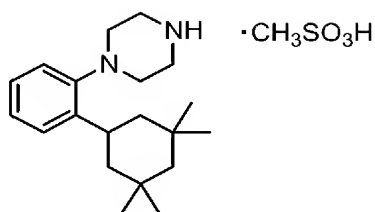


[0152] 2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン(3.90g, 16.9mmol)のヘプタン(19.5mL)溶液に室温攪拌下でシュウ酸(1.82g, 20.2mmol)の酢酸エチル(39mL)溶液を加え、同温度で66時間攪拌した。析出した結晶をガラスフィルターで濾取して乾燥し、標題化合物4.13gを白色結晶として得た。

[0153] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.89 (6H, s), 1.10 (6H, s), 1.11 (3H, m), 1.26 (1H, m), 1.46 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.30 (2H, brs, NH₂), 6.55 (1H, t, J = 8 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8 Hz), 6.87 (1H, t, J = 8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8 Hz).

[0154] 実施例15-F: 1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩

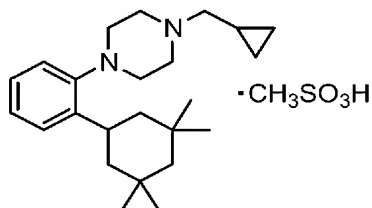
[0155] [化32]



- [0156] 2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン シュウ酸塩(4. 52g, 14. 1mmol)をt-ブチルメチルエーテル(45mL)に懸濁し、1N水酸化カリウム水溶液(16. 9mL)を加えて、室温で50分間撹拌した。反応混合物にt-ブチルメチルエーテル(15mL)と水(25mL)を加えて室温で撹拌し、有機層を分取した。有機層を水(23mL)で4回洗浄し、溶媒を減圧留去して、2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン3. 18gを赤色油状物として得た。
- [0157] 2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン(2. 35g, 10. 2mmol)のp-シメン(24mL)溶液に、ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩(2. 19g, 12. 3mmol)を加え、外温180℃で8. 5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、p-シメン(4mL)を加えて希釈し、3等分した。分割した反応混合物のひとつに1N水酸化ナトリウム水溶液(7. 8mL)を加えて室温で撹拌し、有機層を分取した。有機層を水(8mL)、5%食塩水(4mL)で順次洗浄し、酢酸エチル(9mL)を加えて希釈した。この混合液にメタンスルホン酸(0. 19mL, 2. 93mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。生成した析出物を減圧下濾取し、酢酸エチル(8mL)で洗浄し、さらに40℃で1時間減圧乾燥し、標題化合物の粗結晶974mgを淡褐色固体として得た。
- [0158] 標題化合物の粗結晶(500mg, 含量 90. 2%, 1. 14mmol)をトルエン(4. 5mL)に懸濁し、外温100℃で加熱撹拌して完全に溶解した。この溶液中にヘプタン(2. 3mL)を加え、加熱を停止して撹拌した。結晶が析出した後、更にこの混合液を室温で5. 5時間撹拌した。生成した析出物を減圧下濾取し、トルエン(2. 25mL)－ヘプタン(2. 25mL)の混合溶媒で洗浄し、40℃で1時間減圧乾燥し、標題化合物413mgを淡褐色固体として得た。
- [0159] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 1.14–1.42 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.17 (brs, 4H), 3.39 (brs, 4H), 3.47 (tt, $J=13$, 3Hz, 1H), 7.12–7.18 (m, 3H), 7.25–7.26 (m, 1H).

[0160] 実施例15-G: 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩

[0161] [化33]



[0162] 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩(820mg, 2.07mmol)を t -ブチルメチルエーテル(8.2mL)に懸濁し、1N水酸化ナトリウム水溶液(2.5mL)を加えて、室温で40分間撹拌した。有機層を分取し、水(8mL)で2回洗浄して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にテトラヒドロフラン(6.1mL)、酢酸(0.116mL)、シクロプロパンカルバアルデヒド(0.182mL)を順次加え、室温で20分間撹拌した。この混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(606mg, 2.86mmol)を加えて室温で1.5時間撹拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液(8.1mL)と t -ブチルメチルエーテル(6.1mL)を加えて室温で撹拌し、有機層を分取した。有機層を水(6mL)で2回洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に4-メチル-2-ペンタノン(6mL)を加え、外温100℃で加熱撹拌した。ここにメタンスルホン酸(0.121mL, 1.86mmol)を加え、溶解した。この混合溶液を外温100℃でさらに2分間撹拌した後、ヘプタン(3mL)を加え、加熱を停止して撹拌した。この混合溶液を室温で14時間撹拌し、生成した析出物を減圧下濾取した。この析出物を4-メチル-2-ペンタノン(3mL)-ヘプタン(3mL)の混合溶媒で洗浄し、40℃で2時間減圧乾燥して、標題化合物670mgを白色結晶(α 晶)として得た。

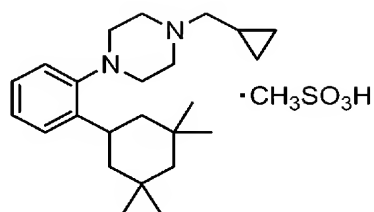
[0163] 生成物は、実施例1-Gで得られた化合物のNMRデータ、粉末X線回折データ(図1及び表1)と一致した。

[0164] [実施例16] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩

[0165] 実施例16-A: 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ

ロヘキシル)フェニル]ピペラジン

- [0166] 窒素気流下、N-メチル-2-ピロリジノン(NMP)(1800mL)へ1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩(217. 1g)を攪拌しながら加えた。その際、さらにN-メチル-2-ピロリジノン(20mL)で洗い込んだ。当該混合物を42℃(外温)にて1時間40分攪拌し、次いでシクロプロパンカルバアルデヒド(42. 4g)を加え、イミニウム塩溶液を調製した。
- [0167] 一方、窒素気流下、7℃(外温)にて NaBH_4 (28. 7g)、テトラヒドロフラン(1000mL)の混合物を攪拌した。当該混合物中へ15℃以下(内温)で酢酸(156. 8g)を30分かけて滴下し、その後1時間同温で攪拌した。次いで当該混合物中へ、上記イミニウム塩溶液を35分かけて滴下し、さらにN-メチル-2-ピロリジノン(180mL)にて洗い込んだ。
- [0168] 滴下終了後、15℃以下(内温)で当該混合物を1時間54分攪拌し、次いで水(1000mL)を8分で滴下した。当該混合物へメチル-tert-ブチルエーテル(MTBE)(1000mL)を1分で加え、次いで5N水酸化ナトリウム水溶液(500mL)を3分で滴下した。
- [0169] 当該混合物へメチル-tert-ブチルエーテル(50mL)を加え、次いで有機層を水(1000mL)で2回、注射用水(1000mL)で1回洗浄した。次いで当該有機層をエバポレーターでおよそ400mLになるまで減圧濃縮した。当該混合物へ酢酸エチル(400mL)を加えて、およそ400mLになるまで減圧濃縮(50℃)し、さらに再度、酢酸エチル(400mL)を加えて400mLまで減圧濃縮(50℃)した。
- [0170] 次いで当該混合物へ酢酸エチル(400mL)を加えて室温で14分間攪拌し、次いで50℃(外温)で加温した。当該混合物を400mLまで減圧濃縮(50℃)し、次いで酢酸エチル(200mL)を加え、50℃(外温)で加温し、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンを含む酢酸エチル溶液(608. 7g)を得た。
- [0171] 実施例16-B:1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩
- [0172] [化34]



[0173] 微減圧下、上記実施例16-Aで合成した1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンを含む酢酸エチル溶液(608. 7g)を濾紙で濾過しながら加えた。当該混合物へ酢酸エチル(150mL)を上記濾紙で濾過しながら加え、40℃(外温)で加熱下撹拌した。当該混合物へメタンスルホン酸(32. 4mL)を6分かけて滴下した。続いて、当該混合物中にヘプタン(1290mL)を3分で加え、40℃(外温)で1時間10分撹拌し、次いで30℃(外温)で27分間撹拌した。さらに、当該混合物を20℃(外温)で37分間撹拌し、次いで7℃(外温)で終夜(22時間)撹拌した。

[0174] 析出した結晶を濾紙で濾取し、当該結晶を酢酸エチル(160mL)とヘプタン(320 mL)の混合液で洗浄した。当該結晶をエバポレーター(40℃)で3時間減圧乾燥し、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩(209. 5g)を白色結晶(α晶)として得た。

[0175] 生成物は、実施例1-Gで得られた化合物のNMRデータ、粉末X線回折データ(図1及び表1)と一致した。

[0176] (粉末X線回折パターンの測定)

以下の装置および条件で、各実施例で得られた塩および結晶の粉末X線回折パターンを測定した。測定した回折パターンを図1～13に示す。

[0177] [装置]

理学X線DTAシステム: RINT-2000(理学電機株式会社製)

[操作法]

試料をメノウ乳鉢で粉碎後、5または10mm径ガラス板にサンプリングし、以下の条件で測定を行った。

[条件]

使用X線: CuK α線

管電圧:40kV

管電流:200mA

発散スリット:1/2deg

受光スリット:0.3mm

散乱スリット:1/2deg

走査速度:2° または5° /分

走査ステップ:0.02°

測定範囲(2 θ):5~40°

[0178] また、実施例1-Gで得られたメタンスルホン酸塩の結晶の回折角(2 θ)のピーク
およびその強度を表1にまとめた。

[0179] [表1]

ピーク番号	2 θ	半価幅	d値	強度	相対強度	ピーク番号	2 θ	半価幅	d値	強度	相対強度
1	7.000	0.141	12.6175	62218	100	31	31.920	0.212	2.8014	1672	3
2	11.960	0.165	7.3937	2245	4	32	32.620	0.212	2.7428	1158	2
3	12.620	0.165	7.0084	1495	2	33	35.280	0.188	2.5419	1115	2
4	13.100	0.188	6.7527	9357	15	34	35.700	0.212	2.5129	1322	2
5	15.380	0.165	5.7564	12360	20	35	36.900	0.165	2.4339	1328	2
6	16.420	0.118	5.3941	897	1	36	37.380	0.282	2.4038	1035	2
7	16.800	0.165	5.2729	2342	4						
8	17.060	0.165	5.1931	2827	5						
9	17.640	0.188	5.0237	3468	6						
10	18.340	0.188	4.8335	28213	45						
11	18.880	0.165	4.6964	3208	5						
12	19.460	0.188	4.5577	9917	16						
13	19.940	0.212	4.4491	6580	11						
14	20.680	0.188	4.2915	9282	15						
15	21.100	0.188	4.2070	2795	4						
16	22.000	0.212	4.0369	4805	8						
17	23.060	0.212	3.8537	5908	9						
18	23.240	0.118	3.8243	4340	7						
19	23.860	0.212	3.7263	3563	6						
20	24.360	0.188	3.6509	1502	2						
21	25.020	0.141	3.5561	2570	4						
22	25.380	0.188	3.5064	1507	2						
23	25.780	0.141	3.4529	1103	2						
24	26.660	0.188	3.3409	4223	7						
25	26.860	0.141	3.3165	3382	5						
26	27.600	0.188	3.2292	1635	3						
27	28.420	0.259	3.1379	2073	3						
28	29.320	0.141	3.0436	1660	3						
29	29.900	0.188	2.9859	2565	4						
30	30.740	0.212	2.9062	1637	3						

[0180] また、実施例9および11～14で得られた結晶の回折角(2 θ)の主要なピークを表2にまとめた。

[0181] [表2]

実施例	9	11	12	13	14
主要ピーク (2θ)	6.8	12.5	5.6	13.9	8.7
	13.0	14.7	10.1	16.0	14.3
	15.3	15.7	11.2	19.6	17.4
	17.5	17.1	13.7	23.1	19.1
	19.3		14.6		
	20.5		15.7		
			16.1		
			17.1		
			17.8		

[0182] (^{13}C 固体NMRスペクトルの測定)

実施例1-Gで得られたメタンスルホン酸塩の結晶の ^{13}C 固体NMRスペクトル測定を以下の条件で行った。

装置: AVANCE 400MHz (Bruker, Switzerland)

プローブ: 7mm-CP/MAS (Bruker)

NMRセル径: 7mm

測定温度: 室温(～22℃)

測定核: ^{13}C (100. 6248425MHz)

パルスモード: CP/TOSS測定

回転数: 6000 Hz

積算回数: 512

待ち時間: 10 sec

コンタクトタイム: 5000 μ sec

外部標準: グリシンのカルボニル炭素のケミカルシフトを176.03ppmとした。

[0183] 実施例1-Gで得られたメタンスルホン酸塩の結晶の ^{13}C 固体NMRスペクトルを図14に示し、化学シフトを表3にまとめた。

[0184] [表3]

化学シフト (p p m)
4 . 3
2 7 . 1
2 8 . 9
3 2 . 5
3 6 . 4
4 1 . 6
5 2 . 0
5 8 . 4
1 2 1 . 5
1 2 7 . 0
1 2 8 . 3
1 4 3 . 8
1 4 9 . 3

[0185] (化合物の評価)

実施例10もしくは実施例10と同様の方法で得られた1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩(以下、実施例10の塩酸塩という)を、以下の試験例1~4により評価した。

[0186] [試験例1] Jurkat細胞接着系における化合物評価

〈Human fibronectinの96穴プレートへの固相化〉

Human fibronectin (Becton Dickinson Biosciences社製)をphosphate-buffered saline(以下PBSと略す。Sigma社製)で0.1~0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように希釈し、それを50 μL /ウェルで96穴プレート(Becton Dickinson社製)に添加して、4°Cで1晩静置させた。翌日、プレートから上清を除去し、これに1% bovine serum albumin(以下BSAと略す。Sigma社製)を含むPBSを100 μL /ウェル添加して、これをCO₂インキュベーター(ヒラサワ社製)内で37°Cにて2時間保温した。

[0187] 〈接着アッセイ〉

上記のプレートから上清を除去し、1mg/mL BSAを含むRPMI-1640(Sigma社製)に懸濁したJurkat細胞を2.5x10⁵個/ウェルになるよう80 μL /ウェル添加した。これに直ちに、1mg/mL BSAを含むRPMI-1640で各濃度に希釈した実施例10の塩酸塩を10 μL /ウェル添加し、続いて1mg/mL BSAを含むRPMI-1640で調製した100nM phorbol myristate acetate(以下PMAと略す。Sigma社製)

溶液を10 μ L/ウェル添加後、プレートに37°Cで45～60分間CO₂ インキュベーター内で保温した。プレートから上清を除去し100 μ L/ウェルのRPMI-1640で数回洗浄し、そこへ3.75mM p-nitrophenol-N-acetyl- β -D-glucosaminide(Sigma社製)及び0.25% Triton X-100(Sigma社製)を含む50mM citrate buffer pH 5.0を60 μ L/ウェル添加し、CO₂ インキュベーターに入れて37°Cで45分間保温した。保温後、これに5mM EDTAを含む50mM glycine buffer pH10.4を90 μ L/ウェル添加し、EL340 Automated Microplate Reader (BIO-TEK社製)で405nmの吸光度を測定し接着細胞数を求めた。IC₅₀ (PMA刺激によって上昇した接着細胞数を50%に抑制する濃度)は、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩(実施例10の塩酸塩)では3.1 μ Mであり、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン塩(α 晶)では4.7 μ Mであった。

[0188] [試験例2] ヒト末梢血好中球接着系における化合物評価

<ヒト末梢血好中球調製>

ヘパリンナトリウム(清水製薬社製)が100units入ったプラスチック製遠沈管に、健康人より採血した新鮮血25mLを添加した。そこへ、6% Dextran(Nacalai社製)を含む生理食塩水(大塚製薬社製)を8mL添加し混和後、45分間室温で静置して赤血球を沈降させた。得られた上清を別のプラスチック製遠沈管に採取し、得られた上清と等容量のPBSを加え、1600rpmで7分間室温にて遠心した。得られた血球画分を4mLのPBSに懸濁し、これを4mLのFicoll-PaqueTM PLUS(Amersham Biosciences社製)に重層した。得られた2層液を2000rpmで30分間室温にて遠心した後、上清を取り除き沈降物を10mLのPBSに懸濁し、1200rpmで7分間遠心して上清を取り除いた。得られた沈降物を0.5mLのPBSに再懸濁した後、そこへ蒸留水(大塚製薬社製)を10mL添加し、直ちに3M NaClを含む水溶液を0.5mL加え等張に戻し、これを1200rpmで7分間遠心して、得られた沈降物を1mg/mL BSA含むPBSに再懸濁し、実験使用時まで水中で保存した。

[0189] <ヒト末梢血好中球の蛍光標識>

得られた好中球を2x10⁷個/mLになるよう1mg/mL BSA含むPBSに懸濁した

。そこへBCECF-AM(Dojin社製)を終濃度 $5 \mu\text{M}$ になるよう添加して、 37°C で45分間保温した。その後遠心法により $1\text{mg}/\text{mL}$ BSA含むPBSで2回洗浄し、 5×10^7 個/ mL になるよう $1\text{mg}/\text{mL}$ BSA含むPBSに再懸濁して使用時まで氷温保存した。

[0190] <HUVEC固相化プレートの作製>

Human umbilical vein endothelial cells (以下HUVECと略す)を、10% fetal calf serum及び $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ endothelial cell growth supplement (Becton Dickinson Bioscience社製)を含むMCDB131培地(クロレラ工業社製)に懸濁した。その懸濁液を 7.5×10^3 個/ウェルでcollagen type 1固相処理済96穴プレート(Iwaki社製)に添加し、 CO_2 インキュベーター(ヒラサワ社製)で3日間培養した。細胞が密(confluent)になっていることを確認し、上清を捨てプレートをPBSで2回洗浄後、0.1% glutaraldehyde(関東化学社製)を含むPBS $100 \mu\text{L}$ /ウェルを添加して5分間HUVECを固定化した。上清を捨てプレートをPBSで2回洗浄後、これに $100 \mu\text{L}$ /ウェルのPBSを添加し使用時まで 4°C で保存した。

[0191] <接着アッセイ>

$1\text{mg}/\text{mL}$ のBSAを含むRPMI-1640培地 6.5mL に、氷中保存していたBCECF-AM標識された 5×10^7 個/ mL の好中球懸濁液を 0.5mL 添加して混和後、HUVECが固相化されたプレートに $80 \mu\text{L}$ /ウェルを添加した。これに直ちに、 $1\text{mg}/\text{mL}$ BSAを含むRPMI-1640で各濃度に希釈した化合物溶液 $10 \mu\text{L}$ /ウェルと、 $1\text{mg}/\text{mL}$ BSAを含むRPMI-1640で調製した 100nM PMA溶液 $10 \mu\text{L}$ /ウェルとを添加し、 CO_2 インキュベーターで 37°C 、45分間保温した。プレートから上清を除去し $100 \mu\text{L}$ /ウェルのRPMI-1640で数回洗浄し、そこへ0.1% NP-40(Calbiochem社)を含むPBSを $100 \mu\text{L}$ /ウェル添加して、ARVOTM SX 1420マルチラベルカウンタ(Wallac社製)で蛍光強度を測定し接着細胞数を求めた。 IC_{50} (PMA刺激によって上昇した接着細胞数を50%に抑制する濃度)は、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩(実施例10の塩酸塩)では $6.7 \mu\text{M}$ であり、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン塩(α 晶)では $7.1 \mu\text{M}$ であった。

[0192] [試験例3] Oxazolone誘発大腸好中球浸潤モデルにおける化合物評価

〈Oxazoloneによる感作〉

5～6週齢雄Balb/cマウス(日本チャールズリバー社製)の腹部を約2cm四方剃毛した。3%の4-ethoxymethylene-2-phenyl-2-oxazolin-5-one(以下oxazoloneと略す。Sigma社製)を含む100%エタノール溶液を150 μ Lずつ各マウス腹部に塗布した。

[0193] 〈Oxazoloneを含むエマルジョン調製〉

1% oxazoloneを含む100%ピーナッツオイル(関東化学社製)に等容量の蒸留水を加え、ガラス注射筒(トップ社製)を用いて激しく混合し0.5% oxazoloneを含むエマルジョンを調製した。

[0194] 〈Oxazoloneによる惹起〉

Oxazolone感作してから3日目に絶食し、4日目に、ジエチルエーテル麻酔下のマウスの肛門から約3cmの部位に上記調製した0.5% oxazoloneを含むエマルジョンを100 μ Lずつ各マウスに直腸内投与した。

[0195] 〈大腸浸潤好中球数測定〉

各化合物を0.5% methyl cellulose(Wako社製)を含む水溶液に懸濁または溶解し、oxazoloneエマルジョン直腸内投与の30分前に30mg/kg経口投与した。Oxazoloneエマルジョンの直腸内投与4時間後にマウスを頸椎脱臼死させ大腸を摘出し、縦方向に切り開き、生理食塩水で洗浄し、氷冷したプラスチック製遠沈管に移した。これに1mLの50mMリン酸カリウム緩衝液(以下KPBと略す)pH 6.0を加え組織をヒスコトロン(マイクロテック・ニチオン社製)でホモジネート後、これに2mLの50mM KPB, pH 6.0を加え、3000rpm, 4°C、10分間遠心して上清を除去した。得られた沈殿物に1mLの0.5% Hexadecyltrimethyl-ammonium bromide (Sigma社製)を含む50mM KPB, pH6.0を加え、液体窒素と熱湯を用い凍結融解を3～5回繰り返した後、3000rpm, 4°C、10分間遠心して上清を得た。上清中のmyeloperoxidase酵素活性は以下のように測定した。すなわち、得られた上清10 μ Lに、37°Cに保温した、0.017% o-dianisidine (Sigma社製)及び0.0005%過酸化水素水(Wako社製)を含む50mM KPB, pH6.0を200 μ L加え、450nmにおける吸光度変化に関して(1分間あたりの吸光度の変化率(mO.D./min))を、kineticモードで経時的に1分間、EL340 Au

tomated Microplate Reader (BIO-TEK社製)で測定した。各化合物投与群における、oxazoloneコントロール群(oxazoloneエマルジョン直腸内投与／化合物無投与群)に対するmyeloperoxidase酵素活性抑制率(%)は35%であった。

[0196] [試験例4] DSS誘発大腸炎モデルにおける化合物評価

Dextran sulfate sodium(以下DSSと略す。ICN社製)を1～3%になるよう溶解した精製水を6～7週齢雄Balb/cマウスに5～7日間自然飲水させ大腸炎を発症させた。便の硬度、血の含有度合い及び体重増減に基づいてスコアー化したDisease Activity Index(以下DAIと略す)、大腸浸潤好中球数ならびに大腸の長さを指標として化合物を評価した。なお、各化合物を0.5% methyl cellulose(Wako社製)を含む水溶液に懸濁または溶解し、1日1回5～7日間30mg/kg連日経口投与した。実施例10の塩酸塩を投与した群は、DSSコントロール群、すなわちDSS水付加/化合物無投与群に対して、特に良い改善を示した。

産業上の利用可能性

[0197] 本発明の化合物は、優れた細胞接着抑制作用または細胞浸潤抑制作用を有するので、例えば、炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎またはクローン病)、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息またはアトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防に有用な医薬となり得る。

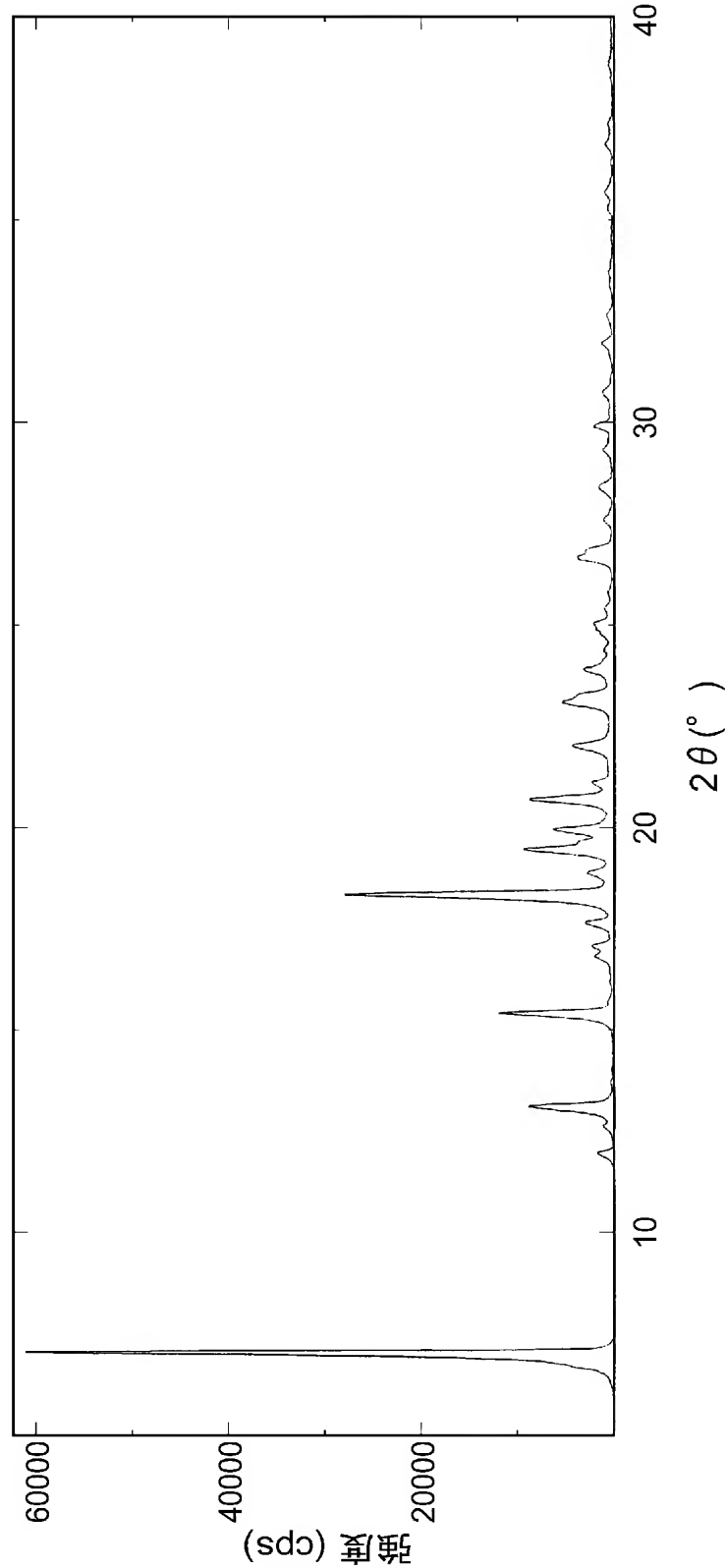
請求の範囲

- [1] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの酸付加塩またはその水和物であって、当該酸がメタンスルホン酸、塩酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、臭化水素酸および硫酸からなる群から選ばれる、酸付加塩またはその水和物。
- [2] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩またはその水和物。
- [3] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩またはその水和物。
- [4] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン エタンスルホン酸塩またはその水和物。
- [5] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン ベンゼンスルホン酸塩またはその水和物。
- [6] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン p-トルエンスルホン酸塩またはその水和物。
- [7] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 臭化水素酸塩またはその水和物。
- [8] 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 硫酸塩またはその水和物。
- [9] 粉末X線回折において、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 7.0° に回折ピークを有する、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩の結晶。
- [10] 粉末X線回折において、さらに、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 18.3° に回折ピークを有する、請求項9記載の結晶。
- [11] 粉末X線回折において、さらに、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 13.1° および 15.4° に回折ピークを有する、請求項10記載の結晶。
- [12] ^{13}C 固体NMRスペクトルにおいて、化学シフト約4.3ppmおよび約149.3ppmにピークを有する、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシク

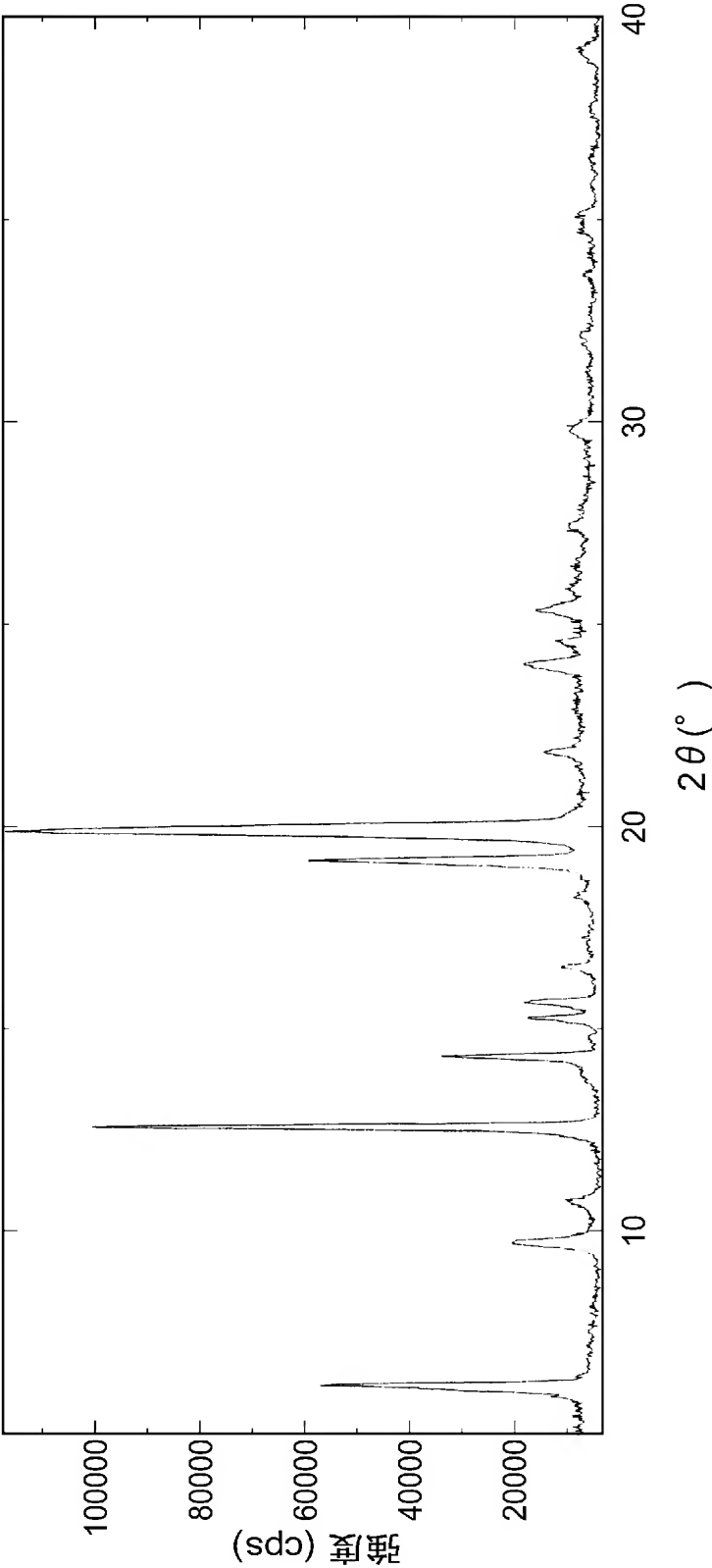
ロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩の結晶。

- [13] ^{13}C 固体NMRスペクトルにおいて、さらに、化学シフト約121.5 ppmおよび約143.8 ppmにピークを有する、請求項12記載の結晶。

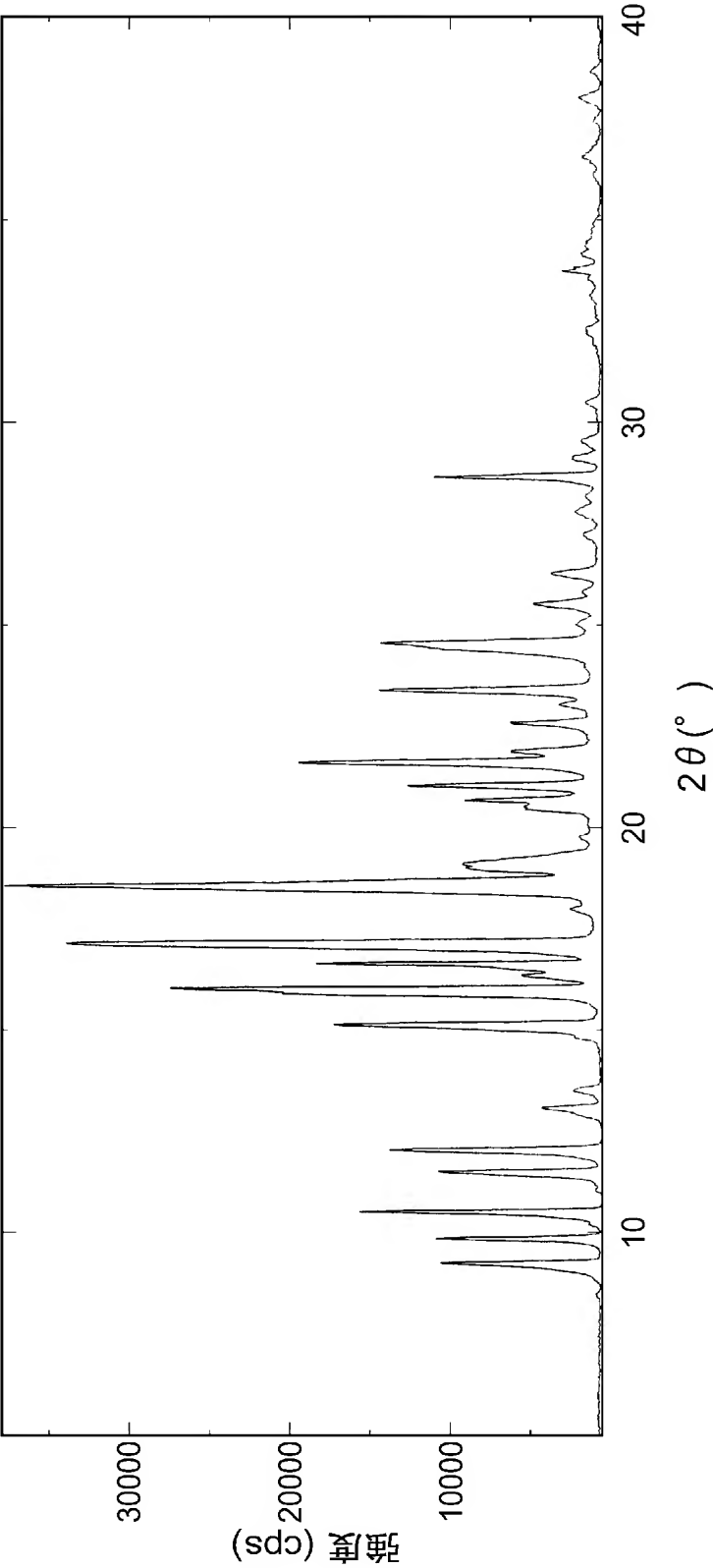
[図1]



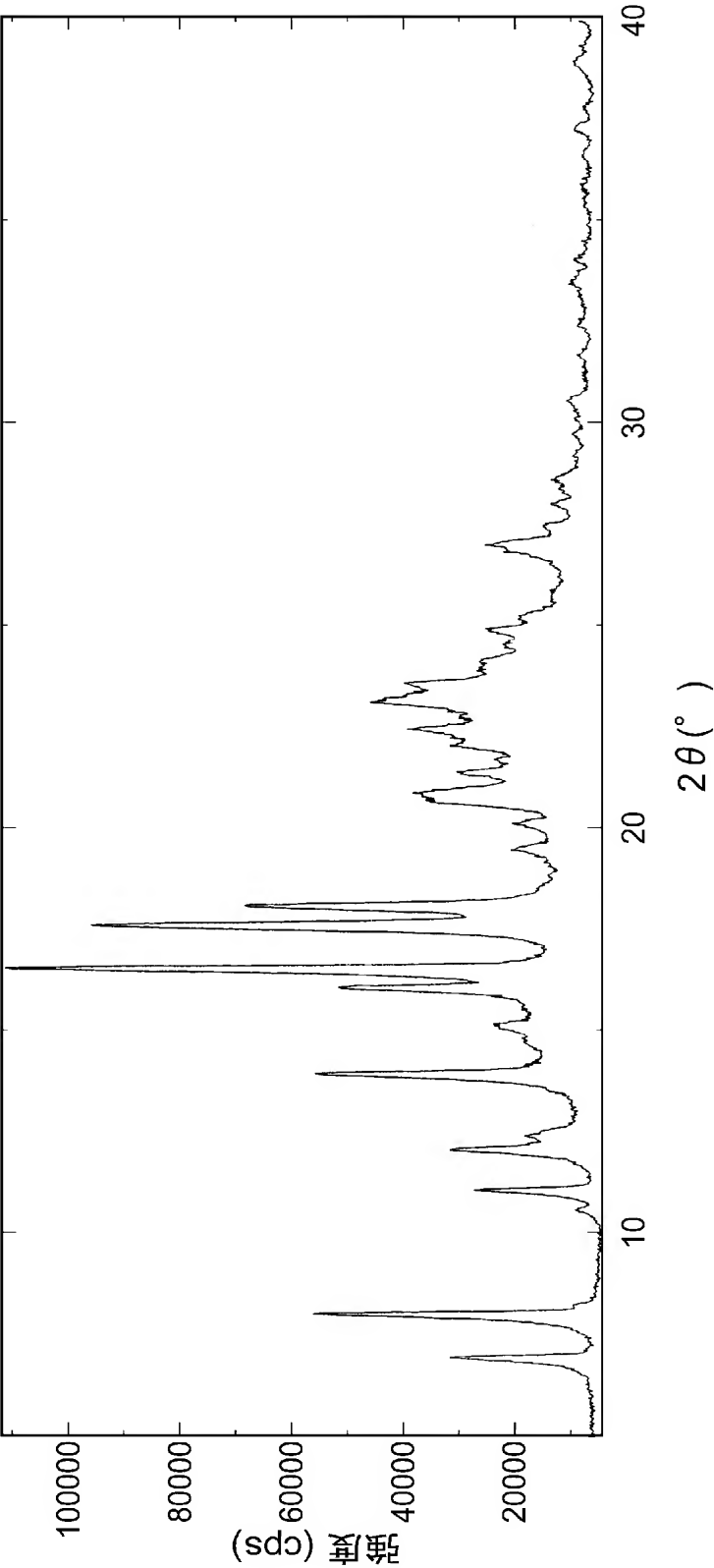
[図2]



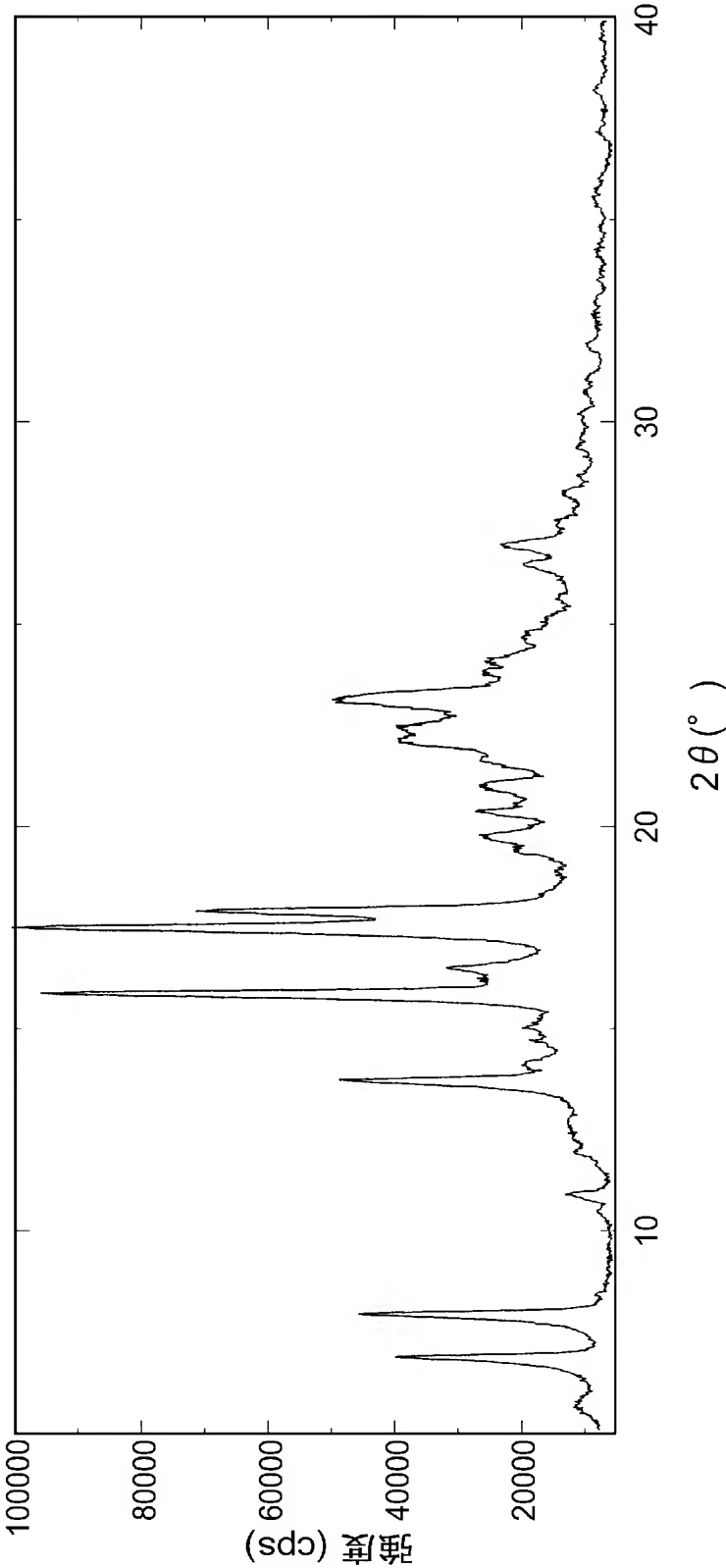
[図3]



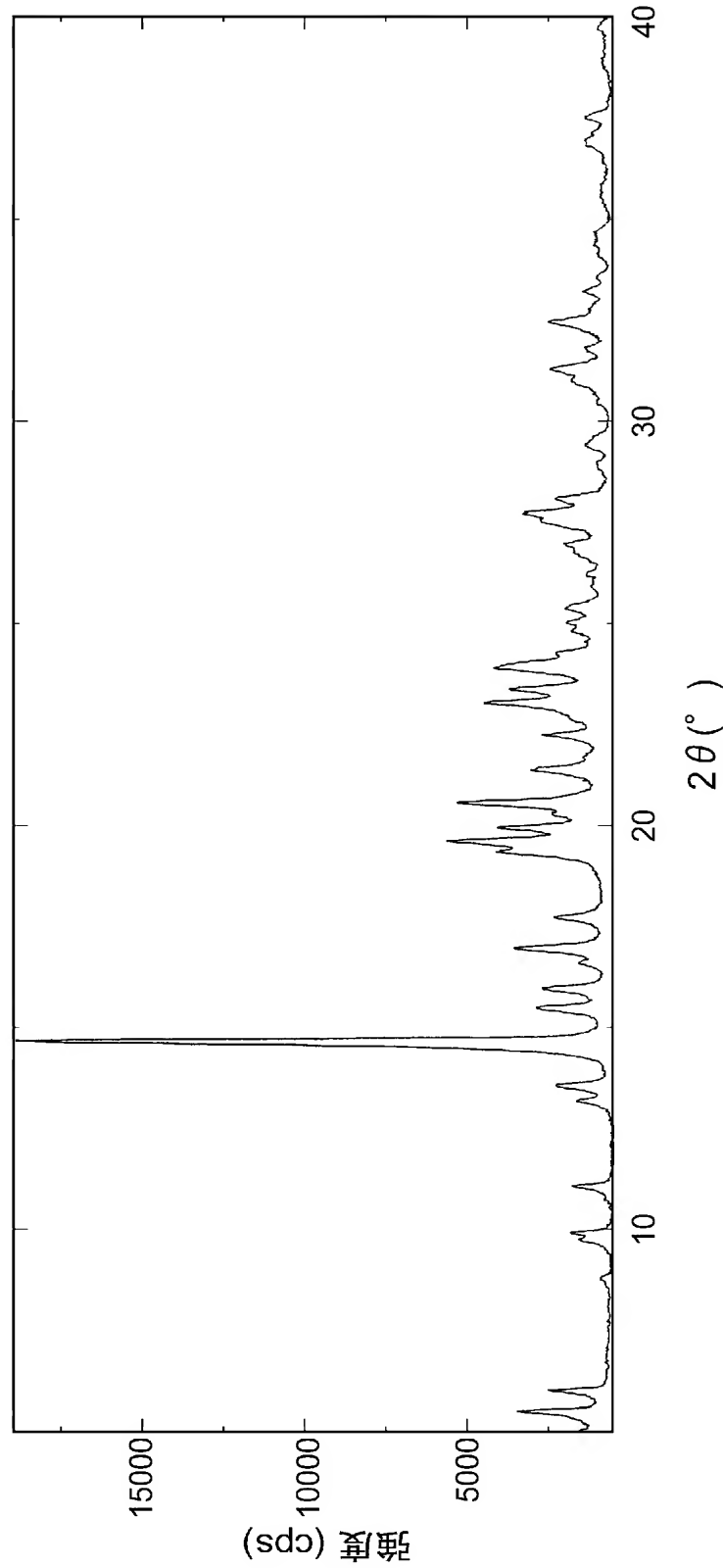
[図4]



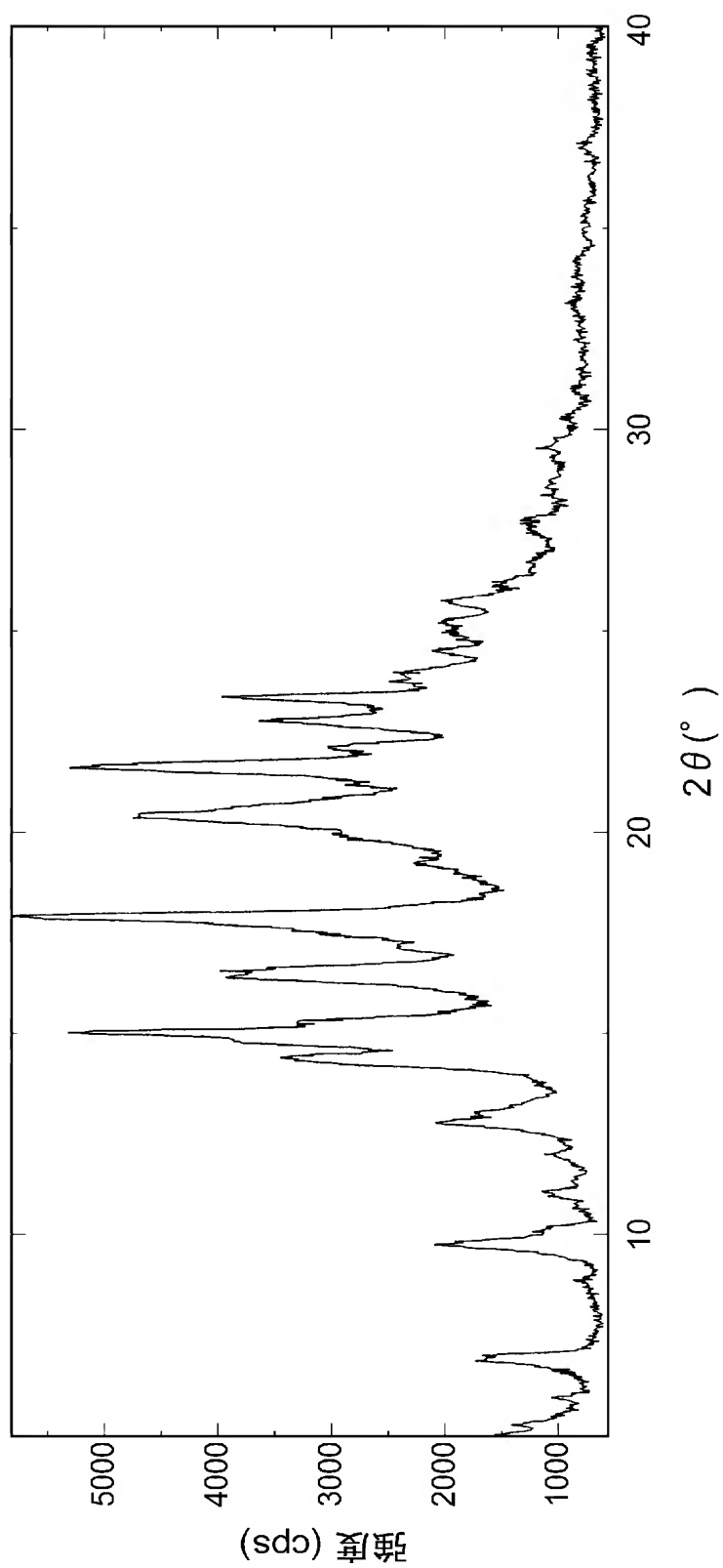
[図5]



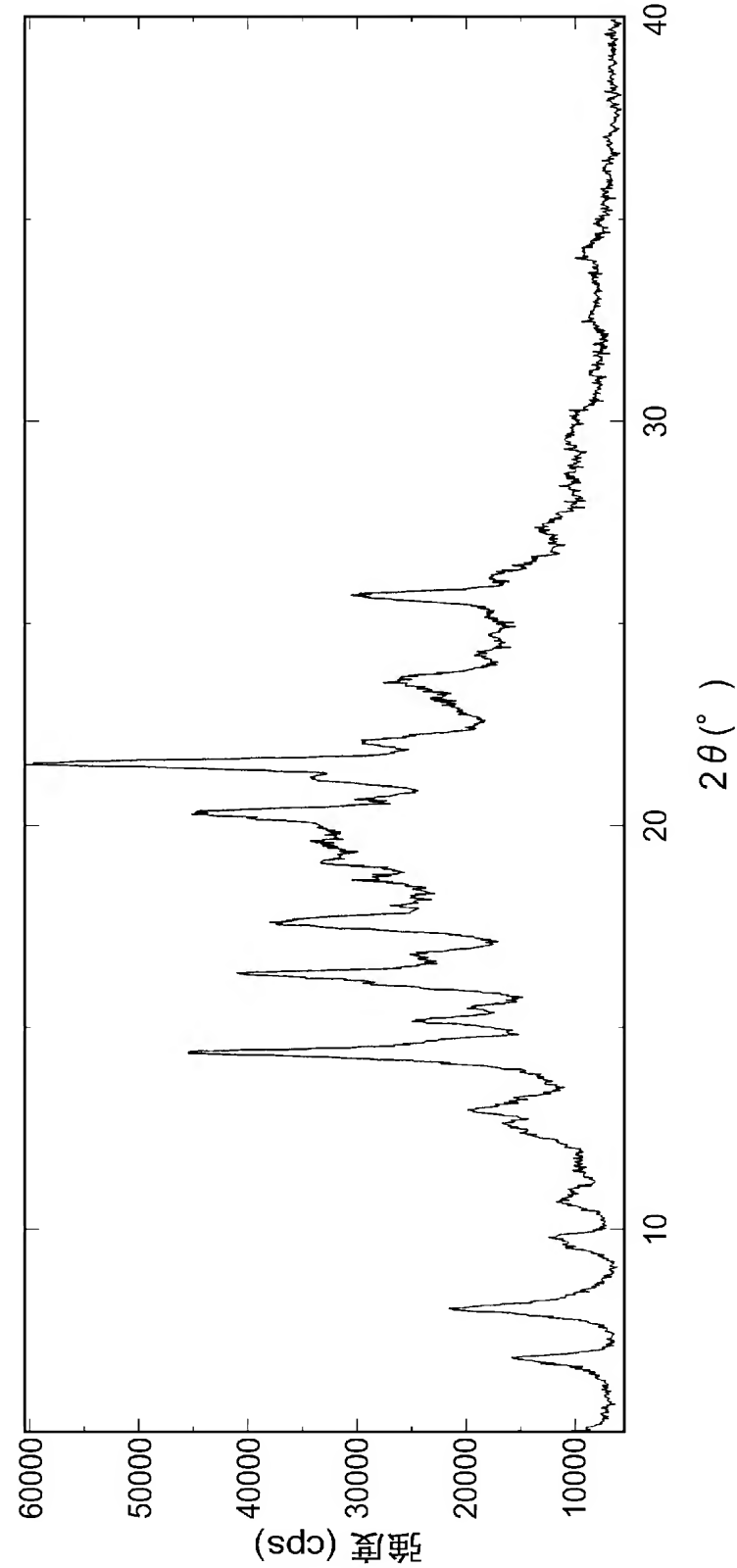
[図6]



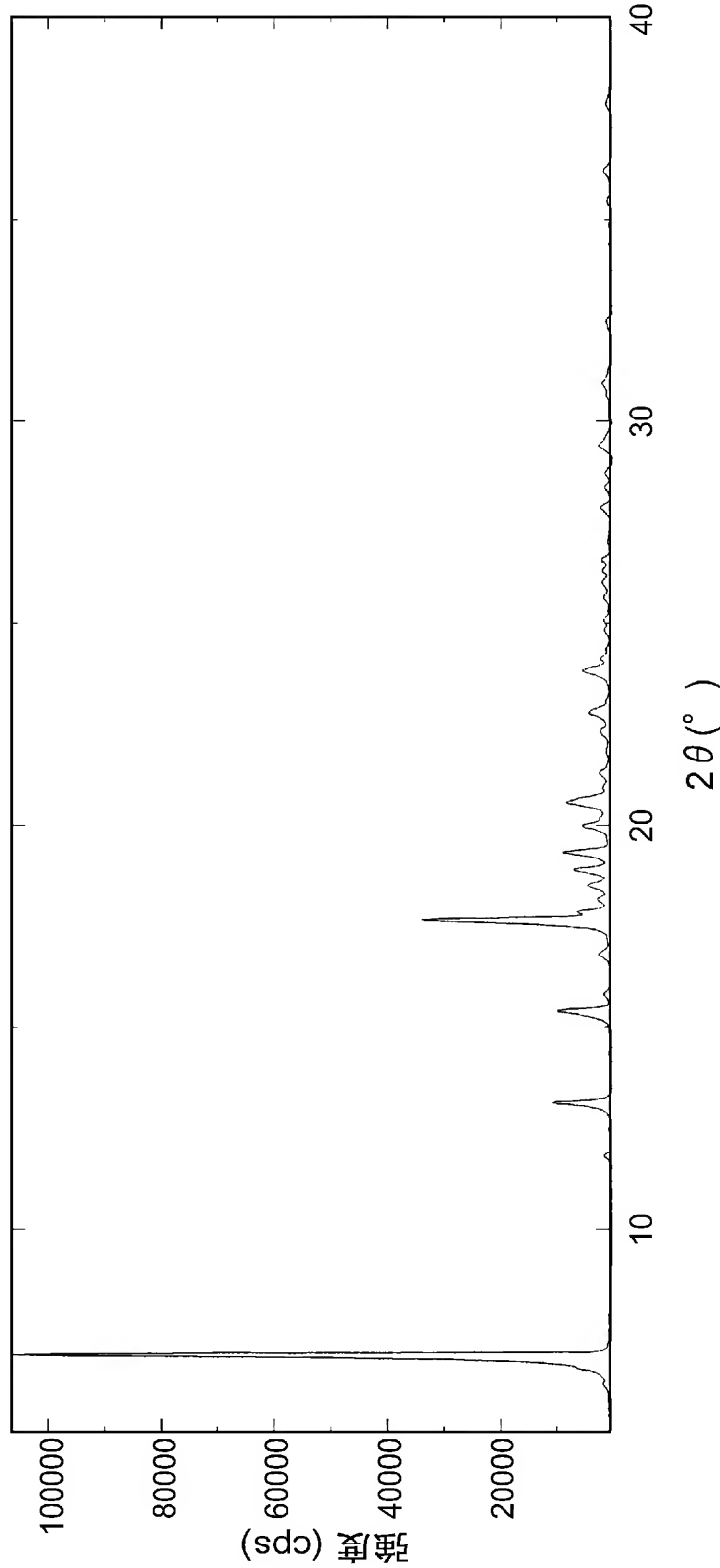
[図7]



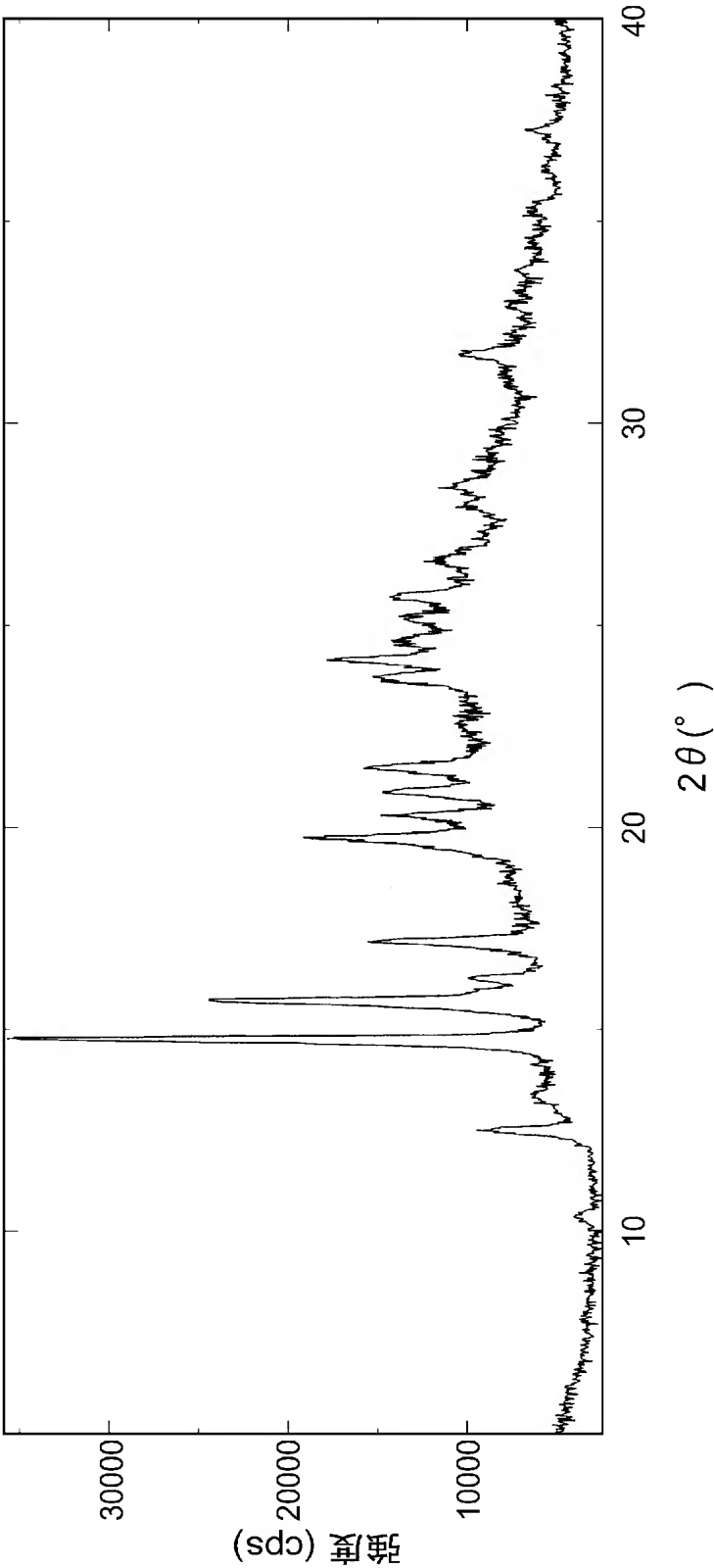
[図8]



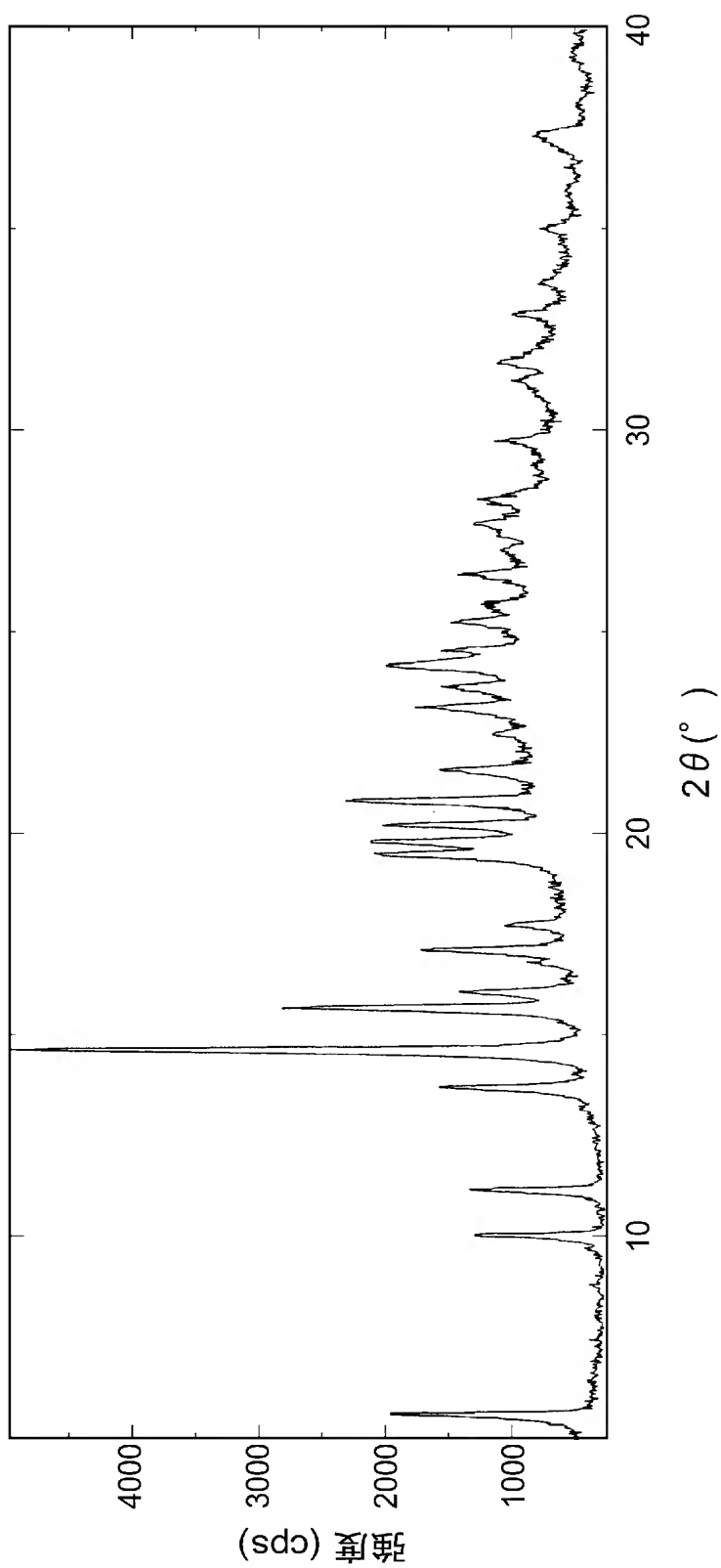
[図9]



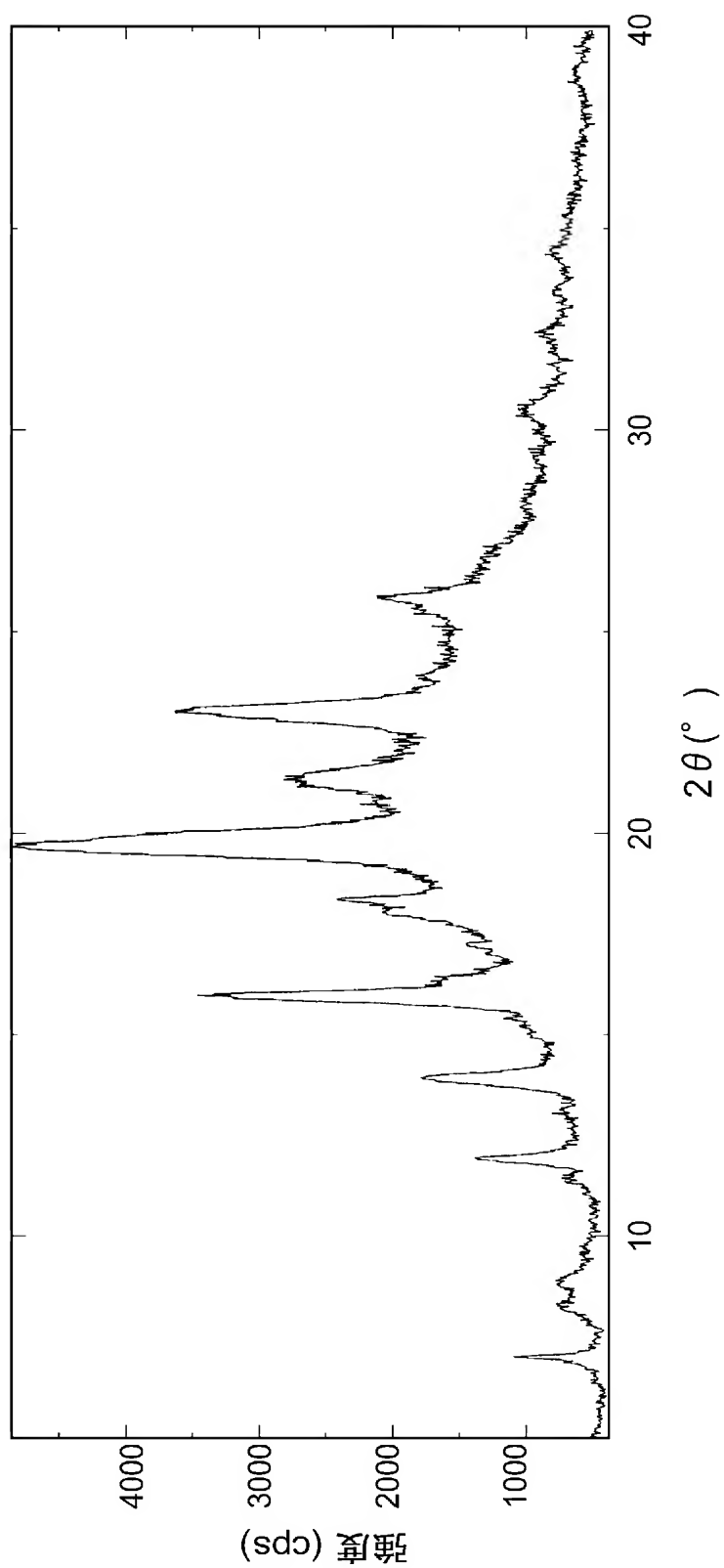
[図10]



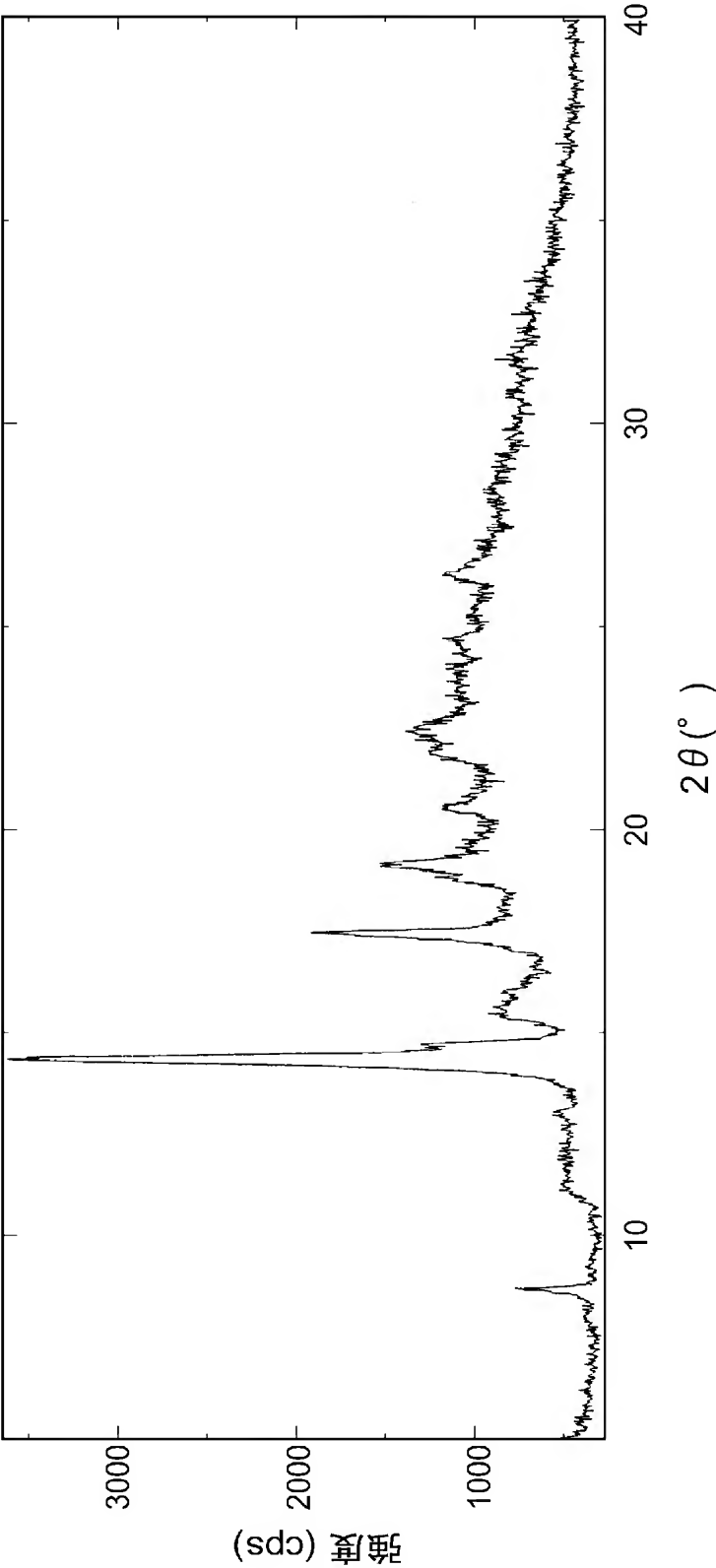
[図11]



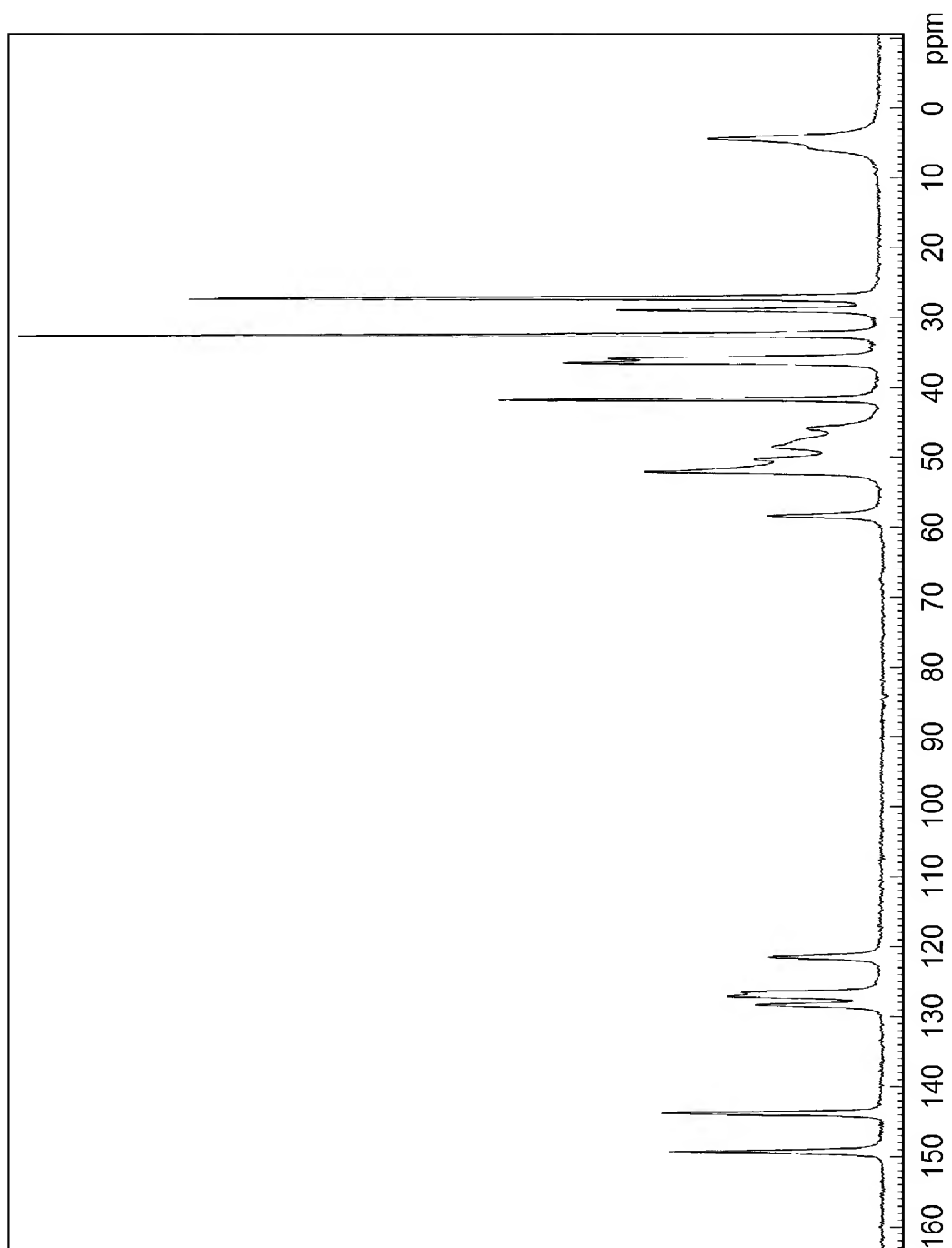
[図12]



[図13]



[図14]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D295/04 (2006.01), A61K31/495 (2006.01), A61P1/04 (2006.01), A61P11/06 (2006.01), A61P17/06 (2006.01), A61P25/00 (2006.01), A61P29/00 (2006.01), A61P37/06 (2006.01), A61P37/08 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D295/04, A61K31/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/063705 A1 (Eisai Co., Ltd.), 14 July, 2005 (14.07.05), Full text; particularly, Claims; example 9 & US 2005/261291 A1	1-13
A	JP 2004-523529 A (Eli Lilly and Co.), 05 August, 2004 (05.08.04), Full text; particularly, example 119 & WO 2002/059108 A1 & EP 1368340 A1 & US 2004/092507 A1 & CA 2431996 A	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 February, 2006 (02.02.06)

Date of mailing of the international search report
14 February, 2006 (14.02.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023166

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COWART, Marlon et al., Discovery of 2-(4-Pyridin-2-yl piperazin-1-ylmethyl)-1H-benzimidazole (ABT-724), a Dopaminergic Agent with a Novel Mode of Action for the Potential Treatment of Erectile Dysfunction, Journal of Medicinal Chemistry, 15 July, 2004 (15.07.04), Vol.47, No.15, pages 3853 to 3864	1-13
A	WO 2003/089410 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 30 October, 2003 (30.10.03), Full text; particularly, Claims (Family: none)	1-13
A	JP 2003-192673 A (Bayer AG.), 09 July, 2003 (09.07.03), Full text; particularly, Claims (Family: none)	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D295/04 (2006.01), A61K31/495 (2006.01), A61P1/04 (2006.01), A61P11/06 (2006.01), A61P17/06 (2006.01), A61P25/00 (2006.01), A61P29/00 (2006.01), A61P37/06 (2006.01), A61P37/08 (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D 295/04, A61K 31/495

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 2005/063705 A1 (エーザイ株式会社) 2005.07.14 全文、特に、特許請求の範囲、実施例9参照 & US 2005/261291 A1	1-13
A	JP 2004-523529 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 2004.08.05 全文、特に、実施例119参照 & WO 2002/059108 A1 & EP 1368340 A1 & US 2004/092507 A1 & CA 2431996 A	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.02.2006

国際調査報告の発送日

14.02.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

9638

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	COWART, Marlon et al., Discovery of 2-(4-Pyridin-2-yl piperazin-1-ylmethyl)-1H-benzimidazole (ABT-724), a Dopaminergic Agent with a Novel Mode of Action for the Potential Treatment of Erectile Dysfunction, Journal of Medicinal Chemistry, 2004.07.15, Vol.47, No.15, p.3853-3864	1-13
A	WO 2003/089410 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2003.10.30 全文、特に特許請求の範囲参照 (ファミリーなし)	1-13
A	JP 2003-192673 A (バイエル アクチエンゲゼルシャフト) 2003.07.09 全文、特に特許請求の範囲参照 (ファミリーなし)	1-13